

**Comportement in vivo
d'un dérivé
sulfamidothiodiazolé
(2254 R. P.)**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 15 JUILLET 1942

PAR

JACQUES-HENRI MÉTROPOLITANSKI

né à Paris, le 11 juillet 1916

Ancien externe des hôpitaux de Paris

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Eraminateurs
de la Thèse**

MM. JANBON M., Professeur, *President.*

CRISTOL, Professeur.

HARANT, Agrégé.

BERT, Agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1942

METROPOLITANSKI (Jacques-Henri). —

Comportement in vivo d'un dérivé sulfamidothiodiazolé (2254 R. P.).

Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942, in-8°, 152 pp.

(*Thèse médecine Montpellier, 1942, n° 71*).

METROPOLITANSKI (Jacques-Henri). —

Comportement in vivo d'un dérivé sulfamidothiodiazolé (2254 R. P.). —

Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942, in-8°. 152 pp.

(*Thèse médecine Montpellier, 1942, n° 71*).

METROPOLITANSKI (Jacques-Henri). —

Comportement in vivo d'un dérivé sulfamidothiodiazolé (2254 R. P.). —

Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942, in-8°, 152 pp.

(*Thèse médecine Montpellier, 1942, n° 71*).

METROPOLITANSKI (Jacques-Henri). —

Comportement in vivo d'un dérivé sulfamidothiodiazolé (2254 R. P.). —

Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942, in-8°, 152 pp.

(*Thèse médecine Montpellier, 1942, n° 71*).

METROPOLITANSKI (Jas-

ques-Henri). —

Comportement in vivo d'un dérivé

antituberculeux (2254 R. P.). —

Montpellier, impr. Ch. Dobson, 1942.

In-8°, 152 pp.

(Thèse médecine Montpellier, 1942.

n° 71).

METROPOLITANSKI (Jas-

ques-Henri). —

Comportement in vivo d'un dérivé

antituberculeux (2254 R. P.). —

Montpellier, impr. Ch. Dobson, 1942.

In-8°, 152 pp.

(Thèse médecine Montpellier, 1942.

n° 71).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

ques-Henri).

Comportement in vivo d'un dérivé

antituberculeux (2254 R. P.). —

Montpellier, impr. Ch. Dobson, 1942.

In-8°, 152 pp.

(Thèse médecine Montpellier, 1942.

n° 71).

METROPOLITANSKI (Jas-

ques-Henri). —

Comportement in vivo d'un dérivé

antituberculeux (2254 R. P.). —

Montpellier, impr. Ch. Dobson, 1942.

In-8°, 152 pp.

(Thèse médecine Montpellier, 1942.

n° 71).

COMPORTEMENT IN VIVO
D'UN DÉRIVÉ
SULFAMIDOTHIODIAZOLÉ (2254 R. P.)

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 71

Comportement in vivo
d'un dérivé
sulfamidothiodiazolé
(2254 R. P.)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 15 JUILLET 1942

PAR

JACQUES-HENRI MÉTROPOLITANSKI

né à Paris, le 11 juillet 1916

Ancien externe des hôpitaux de Paris

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. JANBON M., Professeur, *Président*.

CRISTOL, Professeur.

HARANT, Agrégé.

BERT, Agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie.....	MM. J. DELMAS.
Histologie.....	TURCHINI.
Physiologie.....	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique et médéc. expériment.....	BAUMEL.
Microbiologie.....	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGES
Thérapeutique et matière médicale.....	JANBON
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	PUECH.
Hygiène.....	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL
Pathologie médic. et clin. propédeutique.....	BOULET.
Clinique médicale.....	L. RIMBAUD.
—	GIRAUD, <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale.....	MASSABUAU, <i>assesseur</i> .
—	RICHE.
Clinique obstétricale.....	P. DELMAS.
Clinique des maladies ment. et nerveuses.....	EUZIERE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des malad. des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.....	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie.....	MARGAROT.
Clinique chirurg. infantile et orthopédie.....	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	JEANBRAU.
Clinique gynécologique.....	LAPEYRE.
Clinique ophtalmologique.....	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.	TERRACOL.

Charges de cours :

Anatomie.....	LAUX
Histologie.....	GRANEL.
Radiologie.....	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale.....	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TÉDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES
GALAVIELLE, VIRES, BOSCH, VILLARD, GRYNFELTT.

Chargés d'enseignements complémentaires

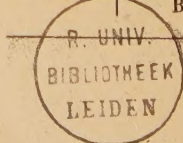
MM.		MM.
Chimie.....	MONNIER, <i>agrégé</i> .	Clinique de la tuber- culose..... VIDAL, <i>professeur</i> .
Microbiologie.....	CARRÈRE, <i>agrégé</i> .	Pathologie chir..... MOURGUE-
Histoire nat. médic.....	HARANT, <i>agrégé</i> .	MOLINES, <i>agr.</i>
Pharmacologie.....	HARANT, <i>agrégé</i> .	— — — — — TRUC, <i>agrégé</i> .
Pathologie médicale	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Chirurgie expérim. GUIBAL, <i>agrégé</i> .
— — — — —	BERT, <i>agrégé</i> .	Médecine opérat... ROUX, <i>agrégé</i> .
Propédeutique méd.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Accouchements... CADERAS
Clinique interne...	PUECH, <i>professeur</i> .	DE KERLEAU, <i>agr.</i>
Clinique des malad. contagieuses.....	JANBON, <i>professeur</i> .	Stomatologie..... N...

Agrégés en exercice

MM.		MM.
Médecine.....	P. RIMBAUD	Chirurgie..... MOURGUE-
—	BOUCOMONT.	MOLINES.
—	BERT	—
—	LAFON, <i>chargé d'agr.</i>	—
Chimie.....	MONNIER.	Urologie..... TRUC.
Bactériologie.....	CARRÈRE.	Accouchements... CADERAS
Histoire nat. médic.	HARANT.	DE KERLEAU.

Examineurs de la thèse

MM. JANBON M., *professeur, présid.* | HARANT, *agrégé*.
CRISTOL, *professeur*. | BERT, *agrégé*.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

J.-H. M,

A MA FEMME

J.-H. M.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

Stages : M. le Professeur P. CARNOT

M. le Professeur R. GRÉGOIRE (*in memoriam*)

M. le Professeur CADENAT

M. le Professeur J. CATHALA

M. le Docteur HERSCHER

Externat : M. le Professeur P. MATHIEU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

M. le Professeur O. CROUZON (*in memoriam*)

M. le Professeur-agrégé J. HAGUENAU

M. le Docteur M. LEON-KINDBERG

M. le Docteur Jean CRISTOPHE

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

M. le Professeur RICHE

M. le Professeur MARGAROT

M. le Professeur N. LAPEYRE

M. le Professeur P. DELMAS

M. le Professeur J. TERRACOL

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

J.-H. M.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR N.-C. LAPEYRE

PROFESSEUR DE CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

Hommage de ma respectueuse reconnaissance pour la bienveillance qu'il n'a cessé de me manifester.

J.-H. M.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. LAZERGES

CHEF DE LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. CHAPTAL

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MONTPELLIER
CHARGÉ DES TRAVAUX DE THÉRAPEUTIQUE
ASSISTANT A LA CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES

J.-H. M.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JANBON

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

CROIX DE GUERRE

qui a bien voulu nous inspirer
ce travail et nous guider de
sa haute autorité à travers
les obstacles de la recherche
scientifique.

J.-H. M,

AVANT-PROPOS

J'ai l'agréable devoir de placer au seuil de cet ouvrage l'évocation d'un souvenir et l'affirmation d'un sentiment personnel.

Au mois de septembre 1940, au retour de la zone des armées, lorsque, dans le désarroi de la défaite, j'ai dû abandonner mon foyer parisien, quitter la chère Faculté de médecine où j'avais vécu mes premières années d'étudiant, et renoncer au bénéfice d'un concours favorable à l'Internat des Hôpitaux de Paris ; lorsqu'après des hésitations bien compréhensibles et justifiées par mon ignorance des autres Facultés j'ai choisi celle de Montpellier, mon arrivée dans ce centre d'études a été l'occasion d'une surprise émouvante : mes craintes se révélaient sans objet. On ne me traitait pas en intrus ; je n'étais pas un importun venant avec beaucoup d'autres encombrer les amphithéâtres et les services hospitaliers. De tous, maîtres et camarades, je recevais l'accueil le plus amical, le plus bienveillant qu'il m'était permis d'espérer. Que tous, maîtres et camarades, en soient ici chaleureusement remerciés.

Parmi les maîtres éminents qui pendant ces deux années me prodiguèrent leurs excellentes leçons, M. le professeur JANBON m'inspira bientôt des sentiments particulièrement vifs d'admiration et de respect. Par la cordialité de son accueil, par les manifestations de sa

sympathie agissante comme par l'élévation de son esprit, M. le professeur JANBON a pris au premier rang de mes affections une place égale à celle de mes « patrons » les plus aimés.

Je pense à vous, cher professeur HAGUENAU, à vous aussi in memoriam cher professeur CROUZON, à vous enfin cher Monsieur CHRISTOPHE.

C'est donc, cette fois, sans hésiter que, le moment venu, j'ai prié mon maître le professeur JANBON de bien vouloir m'indiquer un sujet de thèse, et de me faire le grand honneur d'accepter la présidence de mon jury. En accédant à ma requête, en me chargeant de la présente étude sur un corps sulfamidé, en m'ouvrant tout grand les portes de son service, en mettant à ma disposition son laboratoire parfaitement outillé, en ne cessant de me guider de ses conseils éclairés, M. le professeur JANBON s'est acquis de nouveaux titres à ma profonde reconnaissance. Je lui en sais un gré infini et suis heureux de lui rendre cet hommage.

J'y associe bien volontiers M. le docteur J. CHAPTAL, assistant à la clinique Pasteur. Sa constante bienveillance et ses précieux avis dispensés sans compter m'ont apporté dans l'accomplissement de ma tâche un concours que je n'oublierai pas.

Je tiens à remercier également M. le docteur P. LAZERGES, chef de laboratoire à la Faculté de médecine, qui m'a initié à la technique des dosages des sulfamides et dont la grande expérience m'a été d'un très utile secours, ainsi que M. André VEDEL, interne du service du professeur JANBON, qui a toujours facilité mes recherches et m'a apporté une aide que j'ai beaucoup appréciée.

COMPORTEMENT *IN VIVO* D'UN DÉRIVÉ SULFAMIDOTHIODIAZOLÉ (2254 R. P.)

INTRODUCTION

Depuis les travaux de DOMAGK, en 1935, sur la sulfamidochrysoïdine, de très nombreuses recherches n'ont cessé d'être effectuées dans le domaine de la sulfamidothérapie.

Nous ne pouvons passer sous silence les noms de TRÉFOUEL, LEVADITI, FOURNEAU, pour ne citer que des auteurs français. Les résultats de ces travaux ont en partie abouti à la création de nombreux composés sulfamidés : après la para-amino-benzène-sulfamide, la sulfamidopyridine, puis le sulfamidothiazol ont augmenté notre arsenal thérapeutique.

De nouveaux corps sont venus récemment s'ajouter aux précédents : ce sont les *sulfamidothiodiazols* qui presque tous émanent des laboratoires Rhône-Poulenc.

Parmi ces produits, le 2254 R. P. a particulièrement retenu l'attention. Les premières expériences *in vitro* effectuées par les laboratoires R. P. ont laissé espérer des résultats favorables.

Des recherches d'ordre expérimental et thérapeutique ont dès lors semblé nécessaires et notre maître, le professeur JANBON, en accord avec les laboratoires producteurs, a bien voulu accepter d'en assumer la direction. Il nous a chargé d'effectuer une série d'études expérimentales sur le 2254 R. P. en ce qui concerne surtout son comportement *in vivo*, et nous a demandé de dégager ensuite les caractéristiques essentielles de ce produit.

Nos expériences ont porté plus spécialement sur la diffusion et l'élimination du corps étudié. Nous y avons procédé sous l'autorité technique du docteur LAZERGES P., chef de laboratoire de Chimie biologique de la Faculté de médecine de Montpellier.

Nous nous sommes efforcé de réaliser des constatations aussi précises que possibles. Si nous y avons réussi, la comparaison de ce travail avec les recherches de même ordre antérieurement effectuées sur d'autres corps sulfamidés présentera vraisemblablement un certain intérêt.

CHAPITRE PREMIER

Généralités

A. — PLAN DU TRAVAIL ET SON BUT

Avant d'étudier le comportement général du 2254 R. P. chez des malades, nous avons pensé qu'il était d'un grand intérêt de connaître auparavant comment le corps se comportait chez les sujets normaux.

Aussi avons-nous entrepris une série d'expériences sur des sujets considérés comme tels.

Nous avons étudié :

1° L'élimination urinaire ainsi que la sulfamidémie provoquées par l'ingestion :

- a) d'une dose unique de 1 gramme ;
- b) d'une dose unique de 3 grammes.

2° Nous avons ensuite recherché le rôle de l'hydratation en fonction de la diffusion et de l'élimination du produit. Pour ce faire, nous avons administré :

- a) à cinq de nos sujets soumis à un régime sec, 3 grammes de 2254 R. P. ;
- b) à cinq autres sujets soumis au contraire à un régime très hydraté, une dose de 4 grammes du produit, et nous avons pu ainsi comparer les résultats obtenus dans les deux cas.

3° Les conditions de nos expériences ne nous ayant pas permis d'étudier le comportement général du 2254 R. P. administré à doses continues chez des sujets sains, nous avons fait cette étude chez des malades souffrant d'infections diverses.

4° A la lumière de certains accidents survenus au cours de ces derniers traitements, nous avons été amené à considérer la répercussion du composé sulfamidé étudié sur le métabolisme général et, en particulier, sur le taux du sucre sanguin.

Nous avons ainsi étudié les variations de la glycémie à la suite :

- a) d'une prise unique de 2254 R. P. ;
- b) au cours d'un traitement par ce même produit administré de façon continue.

5° Cette étude générale nous a permis :

- a) d'apprécier le taux moyen d'élimination du produit ;
- b) d'étudier le rapport $\frac{\text{sulfamide libre}}{\text{sulfamide conjuguée}}$
- c) d'élaborer certaines hypothèses sur la désintégration du produit.

6° Nous avons enfin pensé qu'il pouvait être utile d'effectuer une étude comparative succincte entre le comportement du 2254 R. P. et celui d'autres sulfamides (para-amino-phényl-sulfamide, sulfapyridine, sulfamido-thiazol).

B. — CLASSIFICATION DES SULFAMIDES

Avant de définir les caractéristiques chimiques du **sulfa-iso-propyl-thiodiazol (2254 R. P.)**, nous croyons utile de rappeler brièvement la classification des composés sulfamidés : il nous sera ainsi plus facile de situer la place occupée par ce corps du point de vue chimique dans l'ensemble de ces produits.

Une importance toute particulière doit être accordée à la **para-amino-benzène-sulfamide ou 1162 F.**, dont les diverses sulfamides couramment utilisées en thérapeutique ne sont que des dérivés de substitution.

La formule de ce corps de base est la suivante :



Comme l'indique cette formule, la molécule du 1162 F contient un noyau benzène de part et d'autre duquel se trouvent un groupe amine et un groupe amide.

Partant de cette sulfamide et par substitution sur ces deux groupes, deux séries de dérivés ont été créés.

1° *Les dérivés substitués sur l'amine* parmi lesquels : les azoïques (Rubiazol ou Prontosil) et des produits non colorés comme le parabenzylaminophényl-sulfamide ou 46 R. P. (Septazine).

Ils s'écartent du cadre de notre étude et ne retiendrons pas plus longtemps notre attention.

2° *Les dérivés substitués sur l'amide* qui comprennent :

- a) la *sulfamidopyridine* (693 M. B.), où la fonction pyridine a été substituée à un H de la fonction amide ;
- b) le *sulfamidothiazol* (2090 R. P.), où le groupement thiazol tient la place du groupement pyridine dans le corps 693 M. B. ;
- c) enfin les composés **sulfamidothiodiazolés**, où le groupement thiodiazolé a été substitué sur la fonction amide.

C'est parmi ces derniers que se classe le **2254 R. P.**

C. — CARACTÉRISTIQUES DES SULFAMIDOTHIODIAZOLS ET NOTAMMENT DU **2254 R. P.**

Dans le but d'augmenter la tolérance des malades pour les sulfamides et d'en diminuer les doses actives, VON KENNEL et KIMMIG ont synthétisé toute une série de corps qu'ils désignent sous le vocable V K, et qui presque tous font partie des dérivés thiodiazolés de la sulfamide.

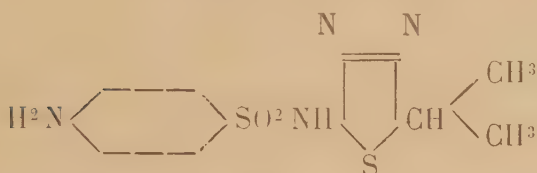
Le plus simple d'entre eux, le 2185 R. P. ou V K 54, dont la formule est :



a donné lieu à divers dérivés sulfamidothiodiazolés qui ont fait déjà l'objet de quelques recherches (R.-L. MAYER [31], VON KENNEL et KIMMIG [35], DUREL et M^{lle} ALLINNE [10]).

Ce sont :

- le dérivé méthylé (2145 R. P. ou V K 53) ;
- le dérivé éthylé (2300 R. P. ou V K 55) ;
- le dérivé propylé (2301 R. P. ou V K 56) ;
- le dérivé éthyl-propylé (2302 R. P.) ;
- le dérivé heptylé (2303 R. P.) ;
- le dérivé benzylé (2304 R. P.) ;
- le dérivé iso-propylé (2254 R. P. ou V K 57),
qui fait l'objet de la présente étude. C'est le
para-amino-benzène-sulfamido-iso-propyl-
thiodiazol, ou pour simplifier : le *sulfa-iso-
propyl-thiodiazol*, sa formule est la suivante :



C'est le para-amino-benzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol

Ou pour simplifier :

le sulfa-isopropyl-thiodiazol

Son point de fusion est de 195-196°.

1° Propriétés physiques des sulfamidothiodiazols. —

Ces corps sont fortement acides, et forment des sels beaucoup moins alcalins que le 693 M. B. ou le sulfa-thiazol, aussi est-il facile de préparer à partir d'eux des solutions pratiquement neutres.

Ces produits sont éliminés dans les urines à l'état de sursaturation comme les autres sulfamides. Toutefois, cette sursaturation semble plus élevée pour ces corps que pour le 2090 R. P.

DUREL et M^{lle} ALLINNE [10] donnent les chiffres suivants :

— pour le 2090 R. P. soluble à 1,40 pour 1000, il a été trouvé des urines claires à l'émission, contenant 8 grammes de produit par litre ;

— pour le 2145 R. P. (dérivé méthylé-thiodiazolé)

soluble à 2,15 pour 1000, des urines claires contenant 16 grammes par litre ont été observées.

2^o *Toxicité.* — Les travaux de R.-L. MAYER, de Lyon, ainsi que les essais pratiqués par les Laboratoires Rhône-Poulenc, ont montré la faible toxicité de ces dérivés. Des expériences effectuées sur des Souris ont permis aux auteurs précités d'aboutir aux constatations suivantes :

— le 2301 R. P. (dérivé propylé) a une toxicité très voisine de celle du 693 M. B. ;

— le 2185 R. P. est incontestablement le moins toxique de tous ces corps (cinq fois moins que le 693 M. B.). Par ordre de toxicité croissante viennent ensuite :

le 2145 R. P. (dérivé méthylé) ;

le 2300 R. P. (dérivé éthylé) ;

et le 2254 R. P., ce dernier semble être deux fois moins toxique que le 693 M. B.

Parmi les produits plus toxiques que la sulfapyridine se placent le 2301 R. P., le 2302 R. P. et le 2303 R. P. Ainsi, plus l'on monte dans la série des thiodiazols, plus la toxicité s'élève.

3^o *Action bactériostatique.* — Pour tous ces corps elle a été étudiée *in vitro* sur les germes suivants : pneumocoques, méningocoques, gonocoques, streptocoques, staphylocoques, colibacilles, mélitensis, bacilles typhiques et para-typhiques A et B.

Pour le 2254 R. P., les recherches faites en comparaison avec le 693 M. B. ont révélé :

— une action cinq à dix fois plus active sur le pneumocoque ;

— une action similaire sur le méningocoque ;

— une action cinq fois moins active sur le gonocoque ;

— une action dix fois plus active sur le staphylocoque ;

— une action quatre à cinq fois plus active sur le colibacille.

En outre, le 2254 R. P. s'est montré actif vis-à-vis de germes qui ne sont pas influencés par le 693 M. B. Il provoque en effet une action bactériostatique sur les *bacilles typhiques et para-typhiques A et B*, à une dilution de 1/5.000 à 1/10.000, et sur le *mélitensis* à une dilution de 1/20.000.

La vérification de cette valeur thérapeutique dans la fièvre typhoïde et dans d'autres infections est effectuée, d'autre part, concurremment au présent travail, sous la direction de notre maître le professeur JANBON [34].

D. — PROTOCOLE D'EXPÉRIENCE

Nos expériences à dose unique ont été effectuées sur des convalescents, ayant le plus souvent été atteints des oreillons et encore hospitalisés à la clinique Pasteur.

Ils étaient apyrétiques depuis six à huit jours.

Leurs signes locaux et généraux avaient totalement disparu. Nous avons cru en conséquence pouvoir les considérer comme des êtres sains et réagissant comme tels.

Les sujets observés n'ont été soumis qu'à une seule expérience, aucun d'eux n'avait été auparavant traité par un corps sulfamidé. Toute cause d'erreur pouvant provenir d'une fixation tissulaire de sulfamide a été ainsi écartée.

Le protocole d'expérience a été le suivant : nos sujets ayant vidé leur vessie, ont reçu le matin à jeun une dose unique de 2254 R. P.

Après cette absorption, et pendant les neuf premières heures, nous avons recueilli les urines à intervalles réguliers, d'heure en heure chez les uns, chez les autres toutes les deux heures.

Les autres prélèvements ont été effectués à un rythme plus espacé, à la vingt-quatrième heure, puis toutes les vingt-quatre heures (1).

Trois prises de sang ont été pratiquées :

La première, 1 heure 1/2 après l'administration du produit.

La seconde, 2 heures 1/2 après l'administration du produit.

La troisième vingt-quatre heures après l'administration du produit.

Dans chacun de ces prélèvements de sang et d'urine, nous avons déterminé le taux des sulfamides.

E. — TECHNIQUE DU DOSAGE DES SULFAMIDES [28]

La première méthode employée pour doser les sulfamides dans les liquides biologiques fut celle décrite par MARSCHALL [30].

Cette méthode, indiquons-le, comporte après défécation, la diazotation du liquide et la copulation du diazoïque avec le diméthyl- α -naphtylamine, la coloration

(1) Les particularités propres à chaque expérience seront décrites en temps utile.

du composé ainsi obtenu étant ensuite comparée à celle d'une gamme étalon.

Les diverses méthodes décrites depuis, tout en étant basées sur ce même principe, ont cependant été appliquées selon les auteurs avec différentes particularités de techniques.

C'est ainsi qu'à la copulation par la diméthyl- α -naphthylamine, certains auteurs ont substitué la copulation par le β -naphtol (EMERSON et CUTTING) (DUBOST et ALLINNE). Mais, ainsi que l'a fait remarquer SERVANTIE, on a pu cependant noter pour ces différentes méthodes des causes d'erreur assez importantes provenant du fait que les colorations obtenues ne sont pas stables et sont, d'autre part, par suite de teintes parasites, difficilement comparables aux étalons établis simultanément.

C'est en tenant compte de ces diverses anomalies que PAGET a pu mettre au point une méthode qui, opérant la copulation avec le thymol, évite ces diverses causes d'erreur, méthode qui a été employée pour tous nos dosages et dont la justification a été faite par P. CRISTOL et P. LAZERGES [6].

Technique de Paget [32]

On diazote par l'acide nitreux le groupement aminé libre, puis le diazoïque formé est copulé avec le thymol en solution alcaline. Ce qui mène à la production d'un azoïque coloré (1).

L'intensité de la teinte obtenue est proportionnelle pour les doses faibles à la quantité d'amine azotée. Le dosage est réalisé par la comparaison de la coloration.

(1) Il faudra pour doser la sulfamide totale transformer la sulfamide conjuguée en sulfamide libre; ceci par hydrolise.

obtenue avec celle d'une gamme étalon préparée simultanément à partir d'une solution pure du produit sulfamidé.

RÉACTIFS NÉCESSAIRES

1^o Solution d'acide trichloracétique à 20 p. 100 ;

2^o Solution de nitrite de soude à 1 p. 1000 ;

3^o Solution alcaline de thymol :

thymol. 1 gramme

soude normale. . . . : qs. p. 100 cm³

Cette solution demande à être préparée extemporanément. Une bonne solution de thymol doit être incolore.

4^o Une solution d'urée à 10 p. 100 ;

5^o Une solution à 0,10 p. 1000 de la sulfamide à doser.

La technique proprement dite comporte deux dosages :

celui de la sulfamide libre ;

celui de la sulfamide totale, après avoir procédé à l'hydrolyse du dérivé conjugué.

On a ainsi par différence la quantité de sulfamide conjuguée (voir page 23 note 1).

a) Dosage dans les urines.

1^o *Sulfamide libre.* — Mettre dans un tube à essai :

1 cm³ d'urine ou d'une solution d'urine diluée suivant la concentration sulfamidurique ;

7 cm³ d'eau distillée : agiter ;

1 cm³ de solution d'acide trichloracétique : agiter et laisser reposer trois minutes ;

1 cm³ de solution de nitrite de soude à 1 p. 1000 :
bien agiter et laisser reposer 3 minutes ;

2 cm³ de solution d'urée à 10 p. 100 : 5 minutes de repos ;

Enfin 5 cm³ de la solution alcaline de thymol.

Après une attente de deux minutes, la coloration obtenue est comparée à celle d'une gamme étalon préparée extemporanément de la même façon et comprenant six tubes dont le titre en sulfamide à doser varie respectivement de 10 milligrammes pour 1000 à 60 milligrammes pour 1000.

2° *Sulfamide totale.* — Nous avons déjà dit qu'il fallait pour effectuer ce dosage hydrolyser la sulfamide conjuguée. Pour ce faire, on met dans un tube en pyrex :

1 cm³ d'urine ou d'une solution d'urine diluée ;

2 cm³ d'acide chlorhydrique à 10 p. 100.

Le tube, bouché, est alors porté au bain-marie bouillant pendant 30 minutes.

Après refroidissement et neutralisation du liquide par une solution de soude normale, on effectue le dosage de la façon décrite plus haut.

b) **Dosage des sulfamides dans le sang et la moelle sternale.**

Le dosage sera effectué sur le sérum. Il ne pourra être pratiqué qu'après précipitation des albumines par l'acide trichloracétique.

On préparera donc de la façon suivante un filtrat trichloracétique :

à un volume de sérum, ajouter trois volumes d'eau distillée. Agiter.

puis ajouter un volume d'acide trichloracétique à 20 p. 100, bien agiter et filtrer.

Sur le filtrat ainsi obtenu, on pratiquera le dosage comme il vient d'être expliqué pour les urines.

c) Dosage des sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien.

Ce dosage peut être effectué directement sur le liquide comme pour les urines. Dans les cas rares où il contient une grande quantité d'albumine, on opérera sur un filtrat trichloracétique.

d) Dosage des sulfamides dans les tissus.

La méthode de Paget a été adaptée au dosage des sulfamides dans les tissus par P. CRISTOL et P. LAZERGES [7]. Un fragment de tissu (de l'ordre de 2 grammes) est pesé avec précision, puis découpé en fins morceaux ; il est immergé dans une certaine quantité d'acide trichloracétique à 20 p. 100 (1) et agité le plus souvent possible durant vingt-quatre heures. Le dosage est effectué sur la solution préalablement ramenée à un volume connu.

(1) La quantité d'acide trichloracétique nécessaire pour dissoudre la totalité des sulfamides est de l'ordre de 10 cm³ pour un gramme de tissu.

CHAPITRE II

I. -- Comportement du 2254 R. P. administré à dose unique chez l'homme sain

1. Dose de 1 gramme

A. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Nous allons exposer en détail toutes les constatations que nous avons faites et tous les résultats que nous avons obtenus dans notre première série d'expériences.

Celle-ci a consisté en l'administration, à 9 heures du matin, de la dose unique de *1 gramme* de 2254 R. P. à cinq sujets différents. Tous les cinq convalescents d'oreillons, apyrétiques depuis une semaine, ne demeureraient plus dans le service que pour satisfaire aux exigences de la loi sur l'isolement obligatoire des malades après les maladies infectieuses.

Nous nous sommes assurés, par un examen complet pratiqué préalablement, qu'aucun de nos sujets ne présentait de tares viscérales, hépatique ou rénale surtout. Celles-ci, par leur existence, auraient pu fausser nos résultats. Aucun des sujets n'avait dépassé l'âge de trente ans. Il a été pratiqué pour chacun d'eux des prélèvements d'urines toutes les heures pendant le cou-

rant de la première journée d'expérience, ensuite toutes les vingt-quatre heures.

Les dosages effectués sur les urines fractionnées nous ont ainsi permis de préciser la vitesse et le rythme de l'élimination sulfamidée, d'apprécier la courbe de la concentration urinaire du produit considéré et d'étudier les différentes formes (libre et combinée) sous lesquelles il s'élimine.

Comme nous l'avons dit plus haut, trois prises de sang ont été effectuées : les deux premières une heure et demie et deux heures et demie après l'absorption du produit, la troisième étant pratiquée vingt-quatre heures après cette absorption.

Nous avons pu ainsi apprécier la rapidité avec laquelle le corps sulfamidé diffusait dans le sang, les taux moyens de sulfamidémie obtenus avec cette dose de 1 gramme, et les formes sous lesquelles la sulfamide « transitait » dans le torrent circulatoire.

Nous avons consigné l'ensemble de nos observations dans des tableaux synoptiques de lecture facile. Pour les rendre aussi clairs que possible, nous avons groupé dans un même tableau les résultats obtenus sur chacun des sujets expérimentés. Chacun des tableaux reproduits ci-dessous relate donc la totalité des recherches effectuées sur un même individu.

On trouvera sur ces tableaux, dans des colonnes appropriées, toutes indications concernant :

- a) les jours et heures des divers prélèvements ;
- b) la sulfamidémie (sulfamide libre et sulfamide totale) ;
- c) le volume des urines de chaque prélèvement ;
- d) la sulfamidurie (sulfamide libre et sulfamide totale) ;

e) enfin nous avons relevé :

1° la quantité de sulfamide totale éliminée à chaque prélèvement ;

2° la quantité cumulée de sulfamide totale éliminée dans tous les prélèvements effectués, jusques et y compris la dernière observation.

B. — TABLEAUX SYNOPTIQUES

Tableaux I, II, III, IV et V

TABLEAU I

Dose unique de 1 gramme

PRELEVEMENTS		SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Hres	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
		S. totale	S. libre		Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
					S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
9-2	1 ^{re}	..	..	254	25	10	0.006	0.255
	1 ^e 1/2	40	30					
	2 ^e	..	..	185	300	120	0.056	
	2 ^e 1/2	70	60					
	3 ^e	..	..	90	350	150	0.032	
	4 ^e	..	..	270	200	100	0.054	
	5 ^e	..	..	85	200	125	0.017	
	6 ^e	..	..	100	175	100	0.017	
	7 ^e	..	..	75	200	150	0.015	
8 ^e	..	..	170	200	150	0.034		
9 ^e	..	..	120	200	150	0.024		
10-2	..	10	traces	330	250	200	0.083	0.338
11-2	..	..	..	1250	100	80	0.125	0.463
12-2	..	..	..	1650	traces	traces		
13-2	..	..	..	1650	traces	traces		
14-2	..	..	..	1000	néant	néant		<u>0.463</u>

TABLEAU II

Dose unique de 1 gramme

PRELEVEMENTS		SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Hres	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligres)		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale	
9-2	1 ^{re}	..	..	140	200	65	0.028	0.341
	1 ^e 1/2	50	20					
	2 ^e	..	..	240	300	80	0.072	
	2 ^e 1/2	50	20					
	3 ^e	..	..	97	350	150	0.034	
	4 ^e	..	..	45	400	250	0.018	
	5 ^e	..	..	130	500	300	0.065	
	6 ^e	..	..	190	175	150	0.028	
	7 ^e	..	..	260	125	60	0.026	
10-2	8 ^e	..	..	330	120	55	0.039	0.544
	9 ^e	..	..	70	450	350	0.031	
	..	10	traces	1020	100	50	0.102	
	..	..	..	1900	40	30	0.076	
	..	..	..	2500	10	traces	0.025	
	..	..	..	2000	traces	traces		
	..	..	..	2000	traces	traces		
	..	..	..	1950	néant	néant		
	..	..	..					

TABLEAU III

Dose unique de 1 gramme

PRELEVEMENTS		SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Hres	Taux en mmgr. pour 1000 cm³		Volume des urines (en cm³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm³ (en milligrès)		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
9-2	1 ^{re}	..	..	410	traces	traces		
	1 ^{re} 1/2	40	30					
	2 ^e	..	..	140	125	60	0.017	
	2 ^e 1/2	50	40					
	3 ^e	..	..	160	250	200	0.040	
	4 ^e	..	..	60	400	350	0.024	
	5 ^e	..	..	50	800	600	0.040	
	6 ^e	..	..	50	1000	700	0.050	
	7 ^e	..	..	40	900	600	0.036	
	8 ^e	..	..	140	600	500	0.084	
	9 ^e	..	..	230	250	200	0.057	0.338
10-2	..	10	5	640	200	150	0.128	0.466
11-2	..	..	..	1000	150	100	0.150	0.616
12-2	..	..	..	1250	35	30	0.044	0.660
13-2	..	..	..	1250	traces	traces		
14-2	..	..	..	1250	traces	traces		
15-2	..	..	..	1200	néant	néant		<u>0.660</u>

TABLEAU IV

Dose unique de 1 gramme

PRELEVEMENTS		SULFAMIDÉMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	H ^{res}	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
9-2	1 ^{re}	..	..	115	15	15	0.001	
	1 ^{re} 1/2	50	40					
	2 ^{de}	..	..	135	500	320	0.067	
	2 ^{de} 1/2	60	45					
	3 ^{de}	..	..	45	550	450	0.024	
	4 ^{de}	..	..	50	600	500	0.030	
	5 ^{de}	..	..	50	900	550	0.045	
	6 ^{de}	..	..	55	1000	600	0.055	
	7 ^{de}	..	..	190	300	250	0.051	
	8 ^{de}	..	..	85	300	250	0.025	0.298
10-2	..	10	5	500	200	150	0.100	0.398
11-2	..	..	..	1500	100	75	0.150	0.540
12-2	..	..	..	2200	15	10	0.033	0.573
13-2	..	..	..	2450	traces	traces		
14-2	..	..	..	2000	traces	traces		
15-2	..	..	..	1900	néant	néant		<u>0.573</u>

TABLEAU V

Dose unique de 1 gramme

PRELEVEMENTS		SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	H ^{res}	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
9-2	1 ^{re}	25	15	55	traces	traces		
	3 ^e	55	45	45	280	200	0.012	
	5 ^e	..	..	170	800	500	0.136	
	7 ^e	..	..	120	360	250	0.042	
	9 ^e	..	..	130	300	225	0.039	0.229
10-2	..	traces	traces	900	200	175	0.180	0.409
11-2	..	..	..	1850	70	40	0.130	0.539
12-2	..	..	..	1050	traces	traces		
13-2	..	..	..	1500	traces	néant		
14-2	..	..	..	1600	néant	néant		
15-2	..	..	..	1700	néant	néant		0.539

C. — CONSTATATIONS GÉNÉRALES

De la lecture des tableaux ci-dessus se dégagent les constatations suivantes :

I. — Du point de vue de l'élimination urinaire

1° *Taux d'élimination urinaire totale.* — Il oscille entre 46 p. 100 et 66 p. 100.

Le sujet expérimenté au tableau I a éliminé 46 p. 100. Les sujets expérimentés aux tableaux II, IV et V ont éliminé respectivement 54 p. 100, 57 p. 100 et 53 p. 100 du produit administré. Enfin un seul des sujets a eu une élimination totale ayant dépassé 60 p. 100 (tableau III, 66 p. 100).

On peut donc en conclure, après l'administration de 1 gramme de 2254 :

a) *que l'élimination de ce produit est variable suivant le sujet ;*

b) *qu'elle est incomplète et que son taux moyen se situe aux environs de 55 p. 100.*

2° *Durée de l'élimination.* — Elle semble assez constante chez les sujets en expérience.

Trois de nos sujets présentent pendant 72 heures une sulfamidurie dosable, c'est-à-dire renfermant un taux égal ou supérieur à 10 milligrammes p. 1000 cm³ de sulfamide totale (tableaux II, III, IV). Chez deux d'entre eux, nous n'avons pu doser la sulfamide que pendant 48 heures (tableaux I et V). Chez tous nous trouvons, pendant deux jours encore, des traces non dosables dans les urines.

En conclusion, nous pouvons dire qu'à la suite de l'administration de 1 gramme de 2254 R. P., l'élimination totale du produit par les urines aura lieu en une période de quatre à cinq jours au maximum, se décomposant en deux sous-périodes. Pendant la première, la sulfamidurie est dosable (taux supérieur à 10 milligrammes p. 1000 cm³). Cet état de choses s'échelonne sur 48 à 72 heures après la prise du produit. Ensuite pendant deux jours on ne trouvera plus que des traces non dosables de sulfamide, cette durée étant d'une grande constance chez nos cinq sujets en expérience.

3^o Modalités de l'élimination :

a) *Courbe générale de la sulfamidurie* (libre et totale) : l'étude des tableaux montre que les taux de sulfamides libre et totale augmentent ou décroissent parallèlement. Leur courbe générale peut donc être étudiée dans un chapitre commun.

La présence de sulfamide dans les urines est constatée dès la première heure chez nos cinq sujets ; chez trois d'entre eux (tableaux I, II et IV), la sulfamide est déjà dosable, mais, tandis qu'on n'en trouve chez les sujets I et IV que de faibles quantités (de 15 à 25 milligrammes p. 1000 cm³ de sulfamide totale), on en décèle au contraire un taux élevé de 200 milligrammes pour 1000 cm³ chez le sujet n° II.

D'autre part, chez nos deux sujets représentés par les tableaux nos III et V, des traces non dosables sont seules révélées.

Puis la concentration urinaire en sulfamide croît très rapidement. Dès la deuxième heure, nous trouvons chez tous nos sujets une concentration sulfamidurique supérieure à 100 milligrammes pour 1000 cm³ (500 même pour notre sujet n° IV).

La concentration maxima obtenue dans les urines se retrouve en général entre la *cinquième et la sixième heure*. Elle a lieu à la cinquième heure pour les sujets II et V, et à la sixième heure pour les sujets III et IV. Seul notre sujet n° I présente une concentration sulfamidurique maxima à la troisième heure. Mais la courbe générale de la sulfamidurie de ce sujet ne correspond pas à celles obtenues pour les quatre autres. Il est d'ailleurs incontestable que dans toute cette étude le facteur individuel joue le plus grand rôle.

Ensuite, chez tous les sujets, la concentration urinaire sulfamidée va en décroissant, pour atteindre à la neuvième heure un taux oscillant de 200 à 300 milligrammes pour 1000 cm³.

Vingt-quatre heures après la prise du médicament, on constate chez tous les sujets des taux variant de 100 à 200 milligrammes pour 1000 cm³ d'urine, et, quarante-huit heures après l'administration du produit, il existe encore une concentration supérieure à 100 milligrammes pour 1000 cm³ chez trois de nos sujets (tableaux I, III et IV). Le taux baisse alors très rapidement et, comme nous l'avons dit précédemment, à partir du troisième jour, il ne persiste plus que des traces indosables dans les urines.

b) *Courbe générale de la sulfamide conjuguée*. — On sait que le taux de la sulfamide conjuguée s'obtient en soustrayant du taux de la sulfamide totale celui de la sulfamide libre.

La conjugaison est *très précoce*. Chez deux de nos sujets, elle se produit dès la première heure : 15 milligrammes p. 1000 cm³ chez le sujet I, 135 milligrammes p. 1000 cm³ chez le sujet II. Chez les trois autres, la sulfamide conjuguée n'apparaît qu'à la deuxième heure,

à un taux variant entre 65 et 180 milligrammes. Pour les sujets considérés, les taux de sulfamide conjuguée, à la deuxième heure, sont les suivants :

Sujet I.	180 mgr. p. 1000	cm ³
Sujet II.	120 mgr. p. 1000	—
Sujet III.	65 mgr. p. 1000	—
Sujet IV.	180 mgr. p. 1000	—
Sujet V.	80 mgr. p. 1000	—

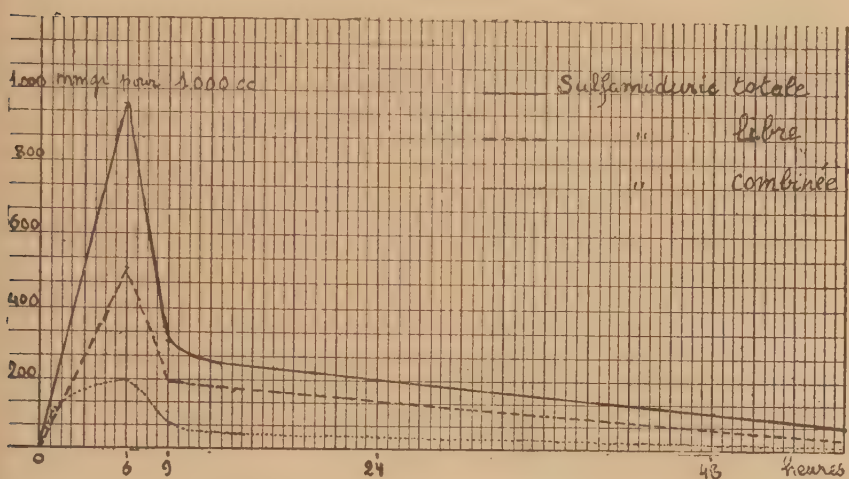
Les différents chiffres constatés les heures suivantes révèlent que le taux de la sulfamide combinée, oscillant d'une manière quelque peu irrégulière, est dans l'ensemble assez variable. Toutefois, sa courbe est au maximum, à peu près au même niveau que celle de la sulfamide totale. Le taux maximum de la sulfamide conjuguée est atteint :

pour le sujet n° I : à la troisième heure ;
 pour le sujet n° II : à la cinquième heure ;
 pour le sujet n° III : à la sixième heure ;
 pour le sujet n° IV : à la sixième heure ;
 pour le sujet n° V : à la cinquième heure.

Ces chiffres correspondent à la concentration maxima de la sulfamide totale dans les urines.

Le taux de la sulfamide combinée va ensuite en décroissant tout en restant le plus souvent *nettement inférieur au taux de la sulfamide libre*. Le fait mérite qu'on y insiste, car il semble ne pas concorder avec les résultats obtenus par l'étude expérimentale des autres sulfamides (para-amino-benzène-sulfamide, sulfapyridine, sulfathiazol). Nous y reviendrons d'ailleurs plus loin lors d'une étude générale comparative entre le 2254 R. P., le 2090 R. P. et le 1162 F.

Le taux de la sulfamide conjuguée baisse donc progressivement vers 0. La proportion de sulfamide conjuguée par rapport à la sulfamide libre augmente dans une première phase, reste ensuite à peu près stationnaire, puis, à la fin de l'élimination, marque une tendance à baisser. L'étude du rapport sulfamidurique viendra confirmer ces faits.



GRAPHIQUE I

Courbe des concentrations de la sulfamide libre, conjuguée et totale en fonction du temps pour une dose de 1 gramme;

Le graphique ci-contre montre les courbes des concentrations urinaires des sulfamides totale, libre et conjuguée. La courbe de la sulfamide conjuguée est au début légèrement supérieure à celle de la sulfamide libre (1), mais rapidement les deux courbes se croisent, et celle de la sulfamide conjuguée restera ensuite constamment inférieure aux deux autres.

(1) Cette constatation n'est pas absolue, elle vaut seulement pour certains sujets.

c) *Du rapport sulfamidurique.* — GERNEZ et HURIEZ [15] ont insisté sur l'intérêt de ce rapport dans l'étude des bilans sulfamidés. Il s'agit du rapport :

$$\frac{\text{sulfamide libre}}{\text{sulfamide conjuguée}}$$

Il est essentiellement variable dans le temps et suivant les individus. D'un sujet à l'autre et chez un même sujet d'une heure à l'autre, on relève des différences importantes. On peut toutefois constater que dans la généralité des cas, il évolue entre 1 et 6. Il reste supérieur à 1 à la fin de l'élimination. Pourtant, chez deux de nos sujets, ce rapport est inférieur à 1 pendant les trois premières heures (Tableaux I et II).

On constate en effet dans ces deux cas les chiffres suivants :

	Tableau I	Tableau II
1 ^{re} heure :	0,66	0,5
2 ^{me} heure :	0,66	0,25
3 ^{me} heure :	0,7	0,7
4 ^{me} heure :	1	1,6

Il semble donc que la conjugaison se fasse parfois avec plus d'intensité au début du transit sulfamidé et se ralentisse à la fin de celui-ci, contrairement à ce qui se produit avec les autres sulfamides (tableau n° I). Il serait imprudent de généraliser cette remarque, et d'en tirer des conclusions hâtives. Le sujet n° I, dont le comportement général a contribué à nous l'inspirer, présente une élimination urinaire assez anormale. En effet, le tableau le concernant révèle :

1° Une concentration maxima urinaire à la troisième heure ;

2° Un taux maximum de 350 mgr. pour 1000 cm³ ;

3° Une courbe générale de la sulfamidurie restant en plateau pendant les vingt-quatre premières heures.

d) *Quantité de sulfamide totale éliminée à chaque prélèvement.* — La quantité de sulfamide totale éliminée, si elle est étudiée pour chaque prélèvement, n'atteint pas toujours son maximum à la cinquième ou sixième heure, c'est-à-dire au moment où la concentration de la sulfamidurie totale atteint elle-même son sommet. Le facteur diurèse en est évidemment une des causes. Nous avons établi le tableau suivant, qui fait ressortir les rapports constatés entre la concentration maxima, la quantité maxima éliminée, et la diurèse.

Tableaux	Heures ou la concentration sulfamidée est à son maximum et volume des urines correspondantes		Heures ou la quantité de sulfamide totale éliminée est à son maximum et volume des urines correspondantes	
	Heures	Taux de la diurèse en cm ³	Heures	Taux de la diurèse en cm ³
T. I.....	3 ^e heure..	90	4 ^e heure..	270
T. II.....	5 ^e — ..	130	2 ^e — ..	240
T. III.....	6 ^e — ..	50	8 ^e — ..	140
T. IV.....	6 ^e — ..	55	2 ^e — ..	135
T. V.....	5 ^e — ..	130	5 ^e — ..	130

II. — Du point de vue sanguin

Il eût été du plus haut intérêt de pouvoir, comme nous l'avons fait au point de vue urinaire, suivre d'heure en heure la courbe générale de la sulfamidémie. On com-

prendra aisément que cette pratique se serait heurtée à de grandes difficultés d'exécution.

Les trois prises de sang que nous avons pu seulement pratiquer ne nous offrent qu'une vue d'ensemble assez générale sur le transit effectué par la sulfamide dans le torrent circulatoire.

D'après nos constatations, le sang de nos sujets contient, *au bout d'une heure et demie*, une quantité très appréciable de sulfamides libre et totale. Chez deux d'entre eux (tableaux I et II), la quantité en sulfamide libre est de 30 milligrammes pour 1000 et de 10 milligrammes pour 1000 en sulfamide conjuguée.

Chez le sujet IV, nous rencontrons un taux de 40 milligrammes de sulfamide libre et 10 de sulfamide conjuguée, tandis que chez le sujet II, le chiffre de sulfamide totale atteint 50 milligrammes, dont 20 de sulfamide libre.

Seul notre sujet V ne présente à ce stade qu'un taux de 25 milligrammes pour 1000 cm³ de sulfamide totale dont 15 de sulfamide libre.

Ce taux ne tardera pas à augmenter et, *à la deuxième heure et demie*, il évoluera pour la sulfamide totale entre 50 et 70 milligrammes pour 1000 cm³, dont 45 environ pour la seule sulfamide libre.

Ainsi donc, avec une dose de 1 gramme, on obtient dans le sang, au bout de deux heures et demie, un taux de sulfamide très important puisqu'il s'élève dans certains cas jusqu'à 60 et même 70 milligrammes pour 1000 (sujet n° I). D'après des constatations relatées plus loin, les autres sulfamides étudiées jusqu'à maintenant ne donnent pas de taux aussi élevé pour une même dose. Rappelons que ces taux sont considérés comme suffi-

sants pour jouer un rôle thérapeutique efficace, lorsqu'ils sont constamment maintenus dans le sang.

Enfin, *vingt-quatre heures après l'administration*, l'analyse révèle encore la présence dans le sang d'une quantité dosable de sulfamide totale chez quatre de nos sujets. Seul notre sujet V ne présente plus que des traces de sulfamides libre et conjuguée.

Deux faits qui paraissent intéressants doivent être signalés pour clôre cette relation des dosages effectués après absorption de 1 gramme :

1° Le sujet n° 1, dont l'élimination urinaire a été la plus faible, a présenté la sulfamidémie la plus élevée (70 milligrammes pour 1000 de sulfamide totale).

2° Par contre, avec l'élimination sulfamidurique la plus élevée, le sujet n° III s'est classé parmi ceux dont la concentration sanguine a été la plus basse (50 milligrammes pour 1000 de sulfamide totale).

II. -- Expériences réalisées après administration de 3 grammes

A. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Nous avons ensuite procédé à une étude comparative portant sur l'absorption d'une dose unique de 3 grammes par dix sujets en expérience. Sept étaient en convalescence d'oreillons, un huitième était convalescent d'une rougeole (tableau VIII). Un autre se relevait d'une

angine ulcéreuse. Ces neufs individus ont fait l'objet d'un sérieux examen clinique. Nous pouvons affirmer qu'aucun d'eux ne présentait de tare viscérale ; tous étaient âgés de moins de 30 ans.

Le dixième (sujet XV) était par contre un malade. Il présentait un ictère catarrhal en cours d'évolution.

Bien qu'ayant toujours utilisé par principe des sujets sains ou considérés comme tels, nous avons volontairement et exceptionnellement dérogé à cette règle. Nous nous sommes ainsi donné la possibilité d'étudier l'influence d'un ictère catarrhal sur le comportement général du produit administré. Nous dirons plus loin nos constatations à ce point de vue.

Le protocole expérimental a été calqué sur les premières expériences pratiquées : prélèvements d'urines, prises de sang aux mêmes heures. Toutefois, dans sept cas sur dix (tableau X à XVI inclus), nous avons pratiqué les premiers prélèvements d'urine de deux heures en deux heures seulement. Nous n'avons pas jugé nécessaire de multiplier les prélèvements puisque nous connaissions déjà, heure par heure, le comportement général de la sulfamidurie et que les prélèvements effectués toutes les heures sur les trois autres sujets venaient compléter notre documentation sur ce point. Encore une fois nous avons relaté l'ensemble de nos résultats dans des tableaux synoptiques numérotés de VI à XV et conçus de la même manière que ceux déjà décrits pour nos premières expériences.

B. — TABLEAUX SYNOPTIQUES

Tableaux VI, VII, VIII, IX, X, XI,
XII, XIII, XIV, XV

TABLEAU VI

Dose unique de 3 grammes

PRELÈVEMENTS		SULFAMIDÉMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	H ^{res}	Taux en mmgr. pour 4000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
8-2	1 ^{re}	...	...	490	30	10	0.014	
	1 ^e 1/2	75	60					
	2 ^e	...	...	190	600	350	0.115	
	2 ^e 1/2	140	110					
	3 ^e	...	...	240	700	360	0.168	
	4 ^e	...	...	300	760	360	0.228	
	5 ^e	...	...	52	1500	750	0.078	
	6 ^e	...	...	55	2000	1600	0.110	
	7 ^e	...	...	95	1500	1000	0.142	
	8 ^e	...	...	85	900	560	0.076	
	9 ^e	...	...	65	600	500	0.039	0.980
9-2	..	35	25	700	500	460	0.352	1.332
0-2	..	...	...	1600	200	140	0.320	
1-2	..	...	...	4000	50	38	0.200	
2-2	..	...	..	2400	15	traces	0.036	
3-2	..	...	...	3900	10	traces	0.039	1.927
4-2	..	...	...	2500	traces	traces		
5-2	..	...	...	2300	néant	néant		<u>1 927</u>

Taux d'élimination : 64.2 o/o

TABLEAU VII

Dose unique de 3 grammes

PRELEVEMENTS		SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	H ^{res}	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
18-2	1 ^{re}	...	...	30	125	75	0.003	
	1 ^e 1/2	15	traces					
	2 ^e	...	...	35	400	275	0.014	
	2 ^e 1/2	140	125					
	3 ^e	...	...	40	1800	1200	0.072	
	4 ^e	...	...	40	2000	1000	0.080	
	5 ^e	...	...	55	2500	1850	0.137	
	6 ^e	...	...	50	2200	1500	0.110	
	7 ^e	...	...	37	2000	1400	0.074	
	8 ^e	...	...	62	1960	1400	0.121	
	9 ^e	...	...	38	1500	1200	0.057	0.668
19-2	..	30	25	725	600	500	0.435	1.103
20-2	..	...	...	2370	200	150	0.474	1.577
21-2	..	...	..	1800	110	75	0.198	1.775
22-2	..	...	...	1750	30	15	0.072	
23-2	..	...	...	2100	15	traces	0.031	1.878
24-2	..	...	...	1900	traces	traces		
25-2	..	...	...	1700	traces	néant		
26-2	..	...	...	1800	néant	néant		<u>1.878</u>

Taux d'élimination : 62.6 o/o

TABLEAU VIII

Dose unique de 3 grammes

PRELE- MENTS		SULFA- MIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
our	H ^{res}	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale
8-2	1 ^{re}	...	..	600	50	30	0.030	
	1 ^e _{1/2}	90	60					
	2 ^e	...	..	170	400	300	0.068	
	2 ^e _{1/2}	110	90					
	3 ^e	...	..	20	1500	880	0.030	
	4 ^e	...	..	65	1560	900	0.101	
	5 ^e	...	..	60	1650	900	0.099	
	6 ^e	...	..	150	840	750	0.126	
	7 ^e	...	..	155	550	410	0.085	
	8 ^e	...	..	108	550	450	0.059	
	9 ^e	...	..	50	450	350	0.022	0.620
9-2	..	40	35	560	500	450	0.280	0.900
0-2	..	...	..	1900	175	110	0.332	1.232
1-2	..	...	..	2500	40	35	0.100	1.332
2-2	..	...	..	2200	traces	traces		
3-2	..	...	..	2360	traces	traces		
4-2	..	...	..	2300	traces	néant		
5-2	..	...	..	2300	néant	néant		<u>1.332</u>

Taux d'élimination : 44.4 o/o

TABLEAU IX

Dose unique de 3 grammes

PRELEVEMENTS		SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Hres	Taux en mmgr. pour 1000 cm ²		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
10-2	1 ^{er}	...	...	300	20	10	0.006	
	1 ^e 1/2	60	50					
	2 ^e 1/2	140	110					
	3 ^e	...	...	220	400	250	0.084	
	5 ^e	...	...	110	1400	1250	0.154	
	7 ^e	...	...	205	1100	900	0.225	
	9 ^e	...	...	170	850	750	0.130	
11-2	..	30	20	850	700	550	0.595	1.194
12-2	..	...	...	1650	200	150	0.330	1.524
13-2	..	...	...	1900	90	70	0.171	1.695
14-2	..	...	...	1600	25	15	0.040	1.735
15-2	..	...	...	1500	traces	traces		
16-2	..	...	...	1650	traces	néant		
17-2	..	...	...	1550	néant	néant		<u>1.735</u>

Taux d'élimination : 57 8 o/o

TABLEAU X

Dose unique de 3 grammes

PRELEVEMENTS		SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Hes	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligrés)		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale
2-2	1 ^e 1/2	40	22	255	200	100	0.051	0.681
	2 ^e 1/2	75	40					
	3 ^e 1/2	..	..	120	750	550	0.090	
	5 ^e 1/2	..	..	245	1100	750	0.270	
	7 ^e 1/2	..	..	225	750	700	0.168	
	9 ^e 1/2	..	..	135	760	700	0.102	
3-2	..	traces	traces	800	560	500	0.448	1.129
4-2	..	..	..	1500	200	150	0.300	1.429
5-2	..	..	..	1600	50	40	0.080	1.509
6-2	..	..	..	1750	15	10	0.026	1.535
7-2	..	..	..	1500	traces	traces		
8-2	..	..	..	1600	traces	néant		
9-2	..	..	..	1700	néant	néant		<u>1.535</u>

Taux d'élimination : 51.1 o/o

TABLEAU XI

Dose unique de 3 grammes

PRÉ- VEMENTS		SULFA- MIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Hres	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale
2-2	1 ^e 1/2	50	45	520	150	100	0.078	
	2 ^e 1/2	50	45					
	3 ^e 1/2	..	..	100	1250	1100	0.125	
	5 ^e 1/2	..	..	165	1500	1100	0.248	
	9 ^e 1/2	..	..	125	1100	750	0.138	
	7 ^e 1/2	..	..	160	900	700	0.144	0.733
3-2	..	traces	traces	600	700	460	0.420	1.153
4-2	..	..	..	1000	280	200	0.280	1.433
5-2	..	..	..	1100	80	40	0.088	1.521
6-2	..	..	..	1500	10	traces	0.015	1.536
7-2	..	..	..	1400	traces	traces		
8-2	..	..	..	1500	néant	néant		<u>1.536</u>

Taux d'élimination : 51.2 o/o

TABLEAU XII

Dose unique de 3 grammes

PRÉLEVEMENTS		SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	H ^{res}	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
2-2	1 ^e _{1/2}	35	30	160	50	40	0.008	
	2 ^e _{1/2}	165	125					
	3 ^e _{1/2}	...	...	200	500	450	0.100	
	5 ^e _{1/2}	...	...	90	1250	750	0.112	
	7 ^e _{1/2}	...	...	240	1000	500	0.240	
	9 ^e _{1/2}	...	...	285	700	440	0.200	0.660
3-2	..	25	20	1500	280	230	0.420	1.080
4-2	..	...	...	1800	250	200	0.450	1.530
5-2	..	...	...	1900	55	40	0.104	1.634
6-2	..	...	...	2300	10	traces	0.023	1.657
7-2	..	...	...	2100	traces	traces		
8-2	..	...	...	2000	traces	néant		
9-2	..	...	...	1950	néant	néant		<u>1.657</u>

Taux d'élimination : 55.2 o/o

TABLEAU XIII

Dose unique de 3 grammes

PRÉLEVEMENTS		SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	H ^{res}	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale
2-2	1 ^e _{1/2}	35	30	1150	35	28	0.040	
	2 ^e _{1/2}	165	125					
	3 ^e _{1/2}	..	...	255	450	200	0.114	
	5 ^e _{1/2}	...	...	130	1600	900	0.208	
	7 ^e _{1/2}	...	...	305	700	500	0.213	
	9 ^e _{1/2}	...	...	390	500	400	0.195	0.770
3-2	..	25	20	1500	300	250	0.450	1.220
4-2	..	...	...	2500	150	100	0.375	1.595
5-2	..	...	...	2600	50	35	0.130	1.725
6-2	..	...	...	2500	15	10	0.038	1.763
7-2	..	...	...	2000	traces	traces		
8-2	..	...	...	2100	traces	traces		
5-2	..	...	...	2000	néant	néant		1.763

Taux d'élimination : 58.7 o/o

TABLEAU XIV

Dose unique de 3 grammes

PRÉLEVEMENTS		SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Heures	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
10-2	1 ^{er}	...	...	170	150	110	0.025	0.883
	1 ^e 1/2	75	50					
	2 ^e 1/2	140	80					
	3 ^e	...	...	225	500	375	0.112	
	5 ^e	..	...	120	2600	1750	0.312	
	7 ^e	...	...	160	1400	1200	0.224	
	9 ^e	...	...	145	1100	650	0.160	
11-2	..	40	25	800	900	550	0.720	1.553
12-2	..	...	...	900	300	150	0.270	1.823
13-2	..	...	...	900	100	70	0.090	1.913
14-2	..	...	...	1000	30	20	0.030	1.943
15-2	..	...	..	1200	traces	traces		
16-2	..	...	...	1500	traces	traces		
17-2	..	...	...	1400	néant	néant		<u>1 943</u>

Taux d'élimination : 64.7 o/o

TABLEAU XV

Dose unique de 3 grammes

PRELEVEMENTS		SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	H ^{res}	Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
					Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
10-2	1 ^{er}	..	..	60	250	180	0.015	
	1 ^e 1/2	60	50					
	2 ^e 1/2	90	60					
	3 ^e	..	..	85	1100	600	0.094	
	5 ^e	..	..	140	1200	750	0.228	
	7 ^e	..	..	190	850	550	0.153	
	9 ^e	..	..	290	500	400	0.145	0.635
11-2	..	45	40	850	500	400	0.425	1.060
12-2	..	..	..	1300	300	200	0.390	1.450
13-2	..	traces	traces	1500	90	70	0.135	1.585
14-2	..	.	..	1000	30	20	0.030	1.615
15-2	..	..	..	1200	traces	traces		
16-2	..	..	..	1500	traces	traces		
17-2	..	..	..	1600	traces	traces		
18-2	..	..	..	1700	néant	néant		<u>1.615</u>

Taux d'élimination : 53.8 o/o

C. — CONSTATATIONS GÉNÉRALES

I. — Du point de vue de l'élimination sulfamidurique

1^o *Taux de l'élimination sulfamidurique totale.* — Il oscille entre 44 et 64 p. 100. Chez trois de nos sujets (tableaux VI, VII et XIV), il dépasse 60 p. 100. Chez trois autres (tableaux IX, XII et XIII), il est compris entre 55 p. 100 et 60 p. 100. Chez trois autres encore (tableaux X, XI et XV), il oscille entre 50 p. 100 et 55 p. 100. Chez un seul d'entre eux (tableau VIII), le taux d'élimination urinaire totale s'abaisse à 44,4 p. 100.

La moyenne de ces résultats donne une *élimination de 56,3 p. 100.*

Pour une dose unique de 3 grammes, l'élimination urinaire totale est donc à peu de chose près la même que celle constatée après administration d'une dose unique de 1 gramme. Nous avons trouvé précédemment une élimination totale située aux environs de 55 p. 100.

A dose unique, l'élimination totale du sulfamidothio-diazol étudié ne semble donc pas liée à l'importance de la dose administrée. L'administration d'une dose unique de 4 grammes ultérieurement pratiquée chez cinq sujets différents est encore venue confirmer cette conclusion.

Toutefois les variations individuelles restent notables puisque l'échelle des taux s'élève de 44 p. 100 jusqu'à 64 p. 100.

Mais si le taux d'élimination reste variable suivant les individus, la durée de celle-ci est beaucoup plus constante.

2° *Durée totale de l'élimination urinaire.* — Chez sept sujets en expérience, la durée de l'élimination urinaire de sulfamide dosable est de *quatre jours*. Pour l'un d'entre eux cette durée n'est que de trois jours (tableau VIII), tandis que chez deux autres elle atteint cinq jours (tableaux VI et VII). Pendant trois jours encore, on relève chez tous des traces non dosables.

Ainsi une dose unique de 3 grammes de 2254 R. P. s'élimine partiellement sur une semaine et en deux périodes : pendant quatre jours le produit est dosable dans les urines par la méthode employée. Pendant les trois jours suivants, on ne retrouve plus que des traces.

3° *Modalités de l'élimination sulfamidurique.* — a) *Courbe générale de la sulfamidurie totale :* Dès la première heure, des quantités importantes de sulfamides, totale et libre, se trouvent dans les urines.

Chez cinq de nos sujets, la concentration urinaire de la sulfamidurie totale ne dépasse pas alors 50 milligrammes pour 1.000 cm³, tandis que chez les cinq autres elle s'élève au-dessus de 100 milligrammes (50 milligrammes pour 1.000 chez notre sujet XV*).

Le taux augmente rapidement, monte en flèche pour atteindre dès la troisième heure un chiffre situé aux environs de 1.000 milligrammes pour 1000 cm³. Le taux maximum est atteint pour tous entre les cinquième et sixième heures. Ici encore les résultats sont conformes à ceux obtenus dans notre première série d'expériences. *Il est donc possible de conclure qu'après l'administration d'une dose unique de 1 à 3 grammes de 2254 R. P.,*

le taux de concentration maxima de la sulfamidurie totale est atteint entre la cinquième et la sixième heure.

Cette concentration va décroître ensuite suivant un rythme assez régulier, et se tiendra à *la neuvième heure* aux environs de 500 milligrammes pour 1000. Cependant, chez certains sujets, on trouve encore à ce moment une concentration de 700 milligrammes pour 1000 (tableau IX), de 1100 milligrammes pour 1000 (tableau n° XIV), de 1500 milligrammes pour 1000 (tableau VII).

Les jours suivants, les taux continuent à baisser régulièrement chez tous les expérimentés avec des variations individuelles assez importantes, liées d'ailleurs pour une grande part aux taux respectifs de diurèse. Nous reviendrons plus loin sur ce sujet.

b) *Courbe générale de la sulfamidurie libre.* — Tout ce qui vient d'être dit à propos de la sulfamidurie totale peut être répété pour la sulfamidurie libre. Son taux maximum est également atteint vers la sixième heure et sa courbe générale est semblable à celle de la sulfamidurie totale.

c) *Courbe générale de la sulfamidurie conjuguée.* — La sulfamido-conjugaison est très précoce. Dès la *première heure*, des taux de 10 à 100 milligrammes pour 1000 cm³ sont observés. Elle croît ensuite d'une manière irrégulière *jusqu'à la sixième heure* où elle atteint son *taux maximum*. Ce taux s'avère essentiellement variable suivant les sujets puisque l'on peut relever les chiffres suivants sur les différents tableaux :

200 mgr. pour 1000 cm³ sur le tableau n° IX

350 mgr. pour 1000 cm³ sur le tableau n° X

500 mgr. pour 1000 cm³ sur le tableau n° XII

750 mgr. pour 1000 cm³ sur le tableau n° XVI

1.000 mgr. pour 1000 cm³ sur le tableau n° VII

Toutefois, chez cinq de nos sujets, ce taux maximum oscille entre 350 milligrammes pour 1000 cm³ et 500 milligrammes, et *les taux de 500 à 600* nous semblent un ordre de grandeur le plus souvent rencontré.

L'expérience montre que le taux de la sulfamidurie conjuguée et celui de la sulfamidurie totale ne sont pas forcément proportionnels. Nous voyons par exemple chez notre sujet IX un taux de 1400 milligrammes pour 1000 cm³ de sulfamide totale s'opposer à 150 milligrammes de sulfamide combinée, alors que chez le sujet XII le taux de 1.250 milligrammes de sulfamidurie totale correspondant à 500 milligrammes de sulfamide conjuguée.

Le taux de la sulfamide conjuguée décroît ensuite régulièrement et, chez six de nos sujets, *il demeure généralement inférieur à celui de la sulfamide libre.*

Cependant, au cours des derniers dosages opérés sur les sujets VI, VII, XI et XII, il a été trouvé une quantité de sulfamide totale évoluant de 10 à 15 milligrammes pour 1000 cm³, alors que la sulfamide libre révélée par les mêmes dosages n'existait qu'à l'état de traces. Si nous signalons ce fait, c'est, d'une part, parce qu'il contraste avec les observations relevées sur les six autres sujets. En effet, chez ces derniers, les sulfamiduries totale et libre ont été révélées soit toutes deux en quantité dosable, soit toutes deux à l'état de traces. C'est également parce que toutes nos expériences ultérieures ont confirmé la rareté de ce phénomène. Il est en effet très exceptionnel, après une administration de 2251 R. P., que des urines contiennent, à la fin de l'éli-

mination, un taux de sulfamide conjuguée supérieur à la sulfamide libre.

En conclusion, après une absorption de 3 grammes de 2254 R. P., les trois courbes graphiques des sulfamiduries totale, libre et combinée, épousent exactement le tracé de celles obtenues après une administration de 1 gramme de ce même produit.

d) *Du rapport sulfamidurique.* — L'étude du rapport sulfamidurique : $\frac{\text{sulfamide libre}}{\text{sulfamide combinée}}$, dont nous avons

déjà parlé, montre qu'il reste *toujours supérieur à 1* chez tous les sujets, sans accuser de tendance à s'abaisser vers la fin de l'élimination. Il est variable chez chaque sujet d'un prélèvement à l'autre dans de larges proportions.

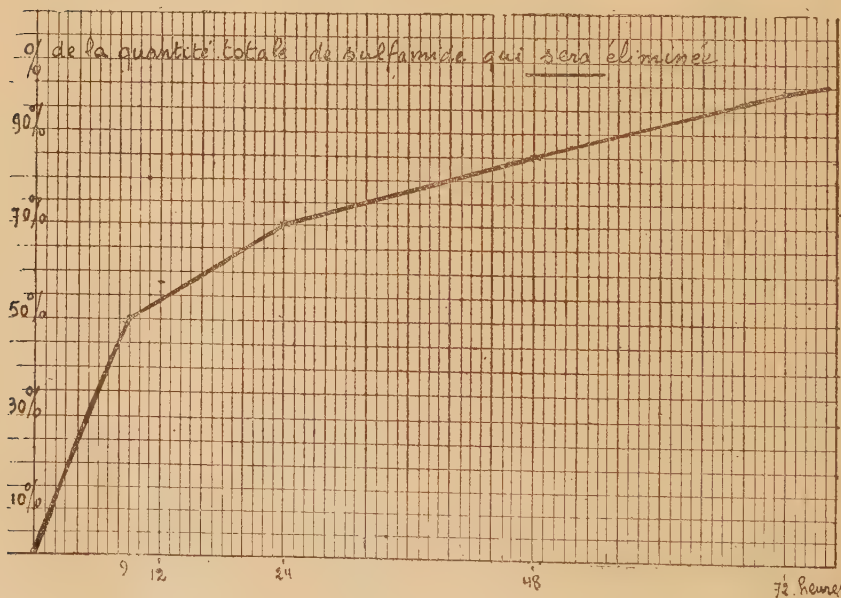
e) *Quantité de sulfamide totale éliminée à chaque prélèvement.* — Les constatations faites après l'administration d'une dose unique de 1 gramme sont confirmées dans leur entier.

Mesurée spécialement pour chaque prélèvement, la quantité de sulfamide totale éliminée n'atteint pas toujours son maximum à la cinquième ou sixième heure, alors que la concentration de la sulfamidurie totale est elle-même à son point culminant. Nous avons déjà incriminé la diurèse dans l'interprétation de ce fait.

f) *Rapidité de l'élimination.* — Il est intéressant d'observer que l'élimination ne s'opère pas régulièrement dans le temps. Son rythme est beaucoup plus accentué dans les premières heures. C'est ainsi que 50 p. 100 de la quantité totale de sulfamide qui sera éliminée par le sujet, est rejetée dès la neuvième heure.

Dans les quinze heures suivantes, une nouvelle élimination égale à 20 p. 100 du total peut être constatée, portant à 70 p. 100 la quantité éliminée dans les premières vingt-quatre heures, comme le montre le tableau suivant.

Tableaux.....	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
Rapport de la quantité éliminée à la 24 ^e heure sur la quantité totale qui sera éliminée par le sujet.....	69 o/o	63 o/o	67 o/o	68 o/o	73 o/o	74 o/o	64 o/o	70 o/o	79 o/o	65 o/o



GRAPHIQUE II

Courbe de l'élimination de la sulfamide totale en fonction du temps (dose 3 grammes)

Après la vingt-quatrième heure, le rythme de l'élimination décroît encore, 15 à 20 p. 100 du total sont seulement éliminés entre la vingt-cinquième et la quarante-huitième heure.

Le graphique ci-contre vient d'ailleurs objectiver ces faits.

II. — Du point de vue sanguin

Dès la première heure, les taux de la sulfamidémie sont très importants puisqu'ils se situent aux environs de 50 milligrammes pour 1000 cm³ de sulfamide libre et de 60 milligrammes pour 1000 de sulfamide totale. Les variations propres à chaque individu se manifestent cependant. Un de nos sujets (tableau VII) présente un taux de 50 milligrammes pour 1000 de sulfamide totale et des traces seulement de sulfamide libre, tandis que le sang de notre sujet VIII atteint une concentration de 90 milligrammes pour 1000 cm³ en sulfamide totale.

Mais sur les dix sujets observés, six accusent au bout d'une heure une concentration sanguine en sulfamide libre supérieure à 50. Cette constatation offre un certain intérêt. On considère généralement, avec les sulfamides mieux connues, qu'un taux minimum de 40 à 50 milligrammes p. 1000 est nécessaire pour provoquer une action thérapeutique. S'il en était de même avec le 2254 R. P., les malades (1) traités par ce produit seraient, une heure après l'absorption d'une dose

(1) Sous réserve des différences qui pourraient être relevées entre le comportement des individus sains et celui des malades.

unique de 3 grammes, dans des conditions suffisantes pour espérer un effet favorable.

Au bout de *deux heures et demie*, le taux sanguin a augmenté très sensiblement puisqu'il atteint chez sept sujets des proportions supérieures à 100 milligrammes pour 1000 de sulfamide totale ; chez cinq d'entre eux on trouve plus de 140 milligrammes pour 1000 de sulfamide totale.

La sulfamidémie libre suit la sulfamidémie totale, et chez des cinq sujets elle dépasse 110 milligrammes.

Il convient d'insister sur l'importance des taux obtenus deux heures et demie après l'absorption de 3 grammes de 2254 R. P. **Aucun autre sulfamide étudié jusqu'à présent ne donne une sulfamidémie aussi élevée, dans les mêmes conditions d'expérience.** Ce comportement est particulier au 2254 R. P.

Vingt-quatre heures après l'administration du produit, la sulfamidémie n'est plus qu'à l'état de traces chez trois des sujets.

Les sept autres présentent des taux de sulfamide totale variant aux environs de 30 et 40 milligrammes pour 1000 dont 20 à 25 pour la seule sulfamide libre.

III. — Tolérance des sujets envers le 2254 R. P.

Il nous a paru intéressant de noter les réactions propres à chaque sujet expérimenté à la suite de cette prise unique de 3 grammes administrée en une fois (6 cachets de 0 gr. 50 absorbés simultanément).

Aucun des incidents qui accompagne volontiers l'absorption du 1162 F. et du 693 M. B. n'a été noté.

Toutefois, deux des sujets (tableaux VI et XV) ont présenté le neuvième jour un crochet fébrile à 38° et 38°5 que rien n'expliquait. Ce léger mouvement de fièvre a été accompagné chez l'un d'eux (tableau VI) par une éruption érythémateuse fugace.

Ces faits, isolés et transitoires, ont été interprétés comme des accidents du neuvième jour, liés à l'administration du 2254 R. P.

IV. — Comportement propre au sujet XV (atteint d'un ictère catarrhal)

a) *Elimination suljamidurique.* — Son étude n'offre aucun fait saillant, ce sujet a présenté une élimination de 53,8 p. 100, chiffre normal par rapport aux autres résultats obtenus. Il en a été de même de la durée totale de l'élimination.

Si l'on admet, sans entrer dans aucune discussion pathogénique, l'existence d'un certain degré d'insuffisance hépatique au cours des ictères catarrhaux, celle-ci ne semble pas avoir joué un rôle dans ce cas particulier.

b) *Sulfamidémie.* — Quant à la sulfamidémie, elle atteint au bout de deux heures et demie le chiffre de 90 milligrammes pour 1000 (sulfamide totale) et 60 milligrammes (sulfamide libre).

Il semble donc que ce sujet ait eu dans l'ensemble un comportement comparable à tous les autres sujets sains.

CHAPITRE III

Etude de l'élimination et de la diffusion d'une dose unique de 2254 R. P. en fonction de l'hydratation

Les expériences relatées jusqu'ici ont été effectuées sur des sujets dont le régime alimentaire n'était soumis à aucune surveillance. Leur diurèse, fonction de la quantité de liquide respectivement absorbée (1), était donc essentiellement variable.

Il a paru intéressant à notre maître, le professeur JANBON, comme à nous-même, de rechercher quels rapports pouvaient exister entre le régime hydrique d'un individu et son élimination urinaire du sulfamide étudié.

A cet effet nous avons soumis cinq de nos sujets en expérience à un régime hydrique très restreint et, à *contrario*, cinq autres sujets à un régime largement hydraté.

(1) En l'absence de toute tare rénale.

A) Expériences sur les sujets soumis à une restriction hydrique

I. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Cette étude a été effectuée sur cinq Indochinois qui avaient présenté quelques temps auparavant un syndrome grippal avec manifestations pulmonaires. Au début de l'expérience, ils étaient tous apyréliques depuis une semaine et ne présentaient plus aucune manifestation morbide.

Après administration d'une dose unique de 3 grammes de 2251 R. P. (1), nous les avons soumis pendant trois jours au régime suivant : 500 cm³ de liquide par vingt-quatre heures, composé uniquement de tisane et d'eau ; autre alimentation exclusivement solide.

Nous n'avons pu exercer sur eux une surveillance constante, et nous ne pouvons garantir que quelque fraude ne se soit produite. Cependant l'oligurie constatée durant les trois jours de restriction nous permet de considérer que nos prescriptions ont été régulièrement observées.

Ne nous proposant d'étudier que l'élimination sulfamidurique globale et le taux sanguin maximum, nous n'avons pratiqué qu'un nombre restreint de prélèvements d'urine, à savoir :

Trois prélèvements les vingt-quatre premières heures :

(1) Absorbée à l'aide d'une demi-tasse de tisane.

- 1 à la troisième heure ;
- 1 à la sixième heure ;
- 1 à la vingt-quatrième heure.

Ensuite un prélèvement chaque matin pendant une semaine.

Au point de vue sanguin, deux dosages ont été effectués l'un à la troisième heure, l'autre à la vingt-quatrième heure. Les résultats de ces expériences sont inscrits dans les tableaux synoptiques numérotés de XVI à XX.

II. — TABLEAUX SYNOPTIQUES

Tableaux XVI, XVII, XVIII, XIX et XX

TABLEAU XVI

Dose unique de 3 grammes (régime sec)

PRELÈ- VEMENTS		GLYCEMIE	SULFA- MIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Hres		Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
						Taux p. 1000 cm ³ (en milligres)		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
			S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale
(1)									
8-4	..	1.05							
	3 ^e	0.84	150	110	500	600	450	0.300	
	6 ^e				160	1500	750	0.240	0.540
9-4	..	0.98	15	traces	700	1100	750	0.770	1.310
10-4	..				1150	250	225	0.285	1.595
11-4	..				750	60	50	0.045	1.640
12-4	..				1700	traces	traces		
13-4	..				1850	traces	néant		
14-4	..				1800	néant	néant		<u>1.640</u>
						Taux d'élimination : <u>54.6 o/o</u>			

TABLEAU XVII

Dose unique de 3 grammes (régime sec)

8-4	..	1.21							
	3 ^e	0.72	150	110	700	300	200	0.210	
	6 ^e		...	...	245	1200	1000	0.294	
9-4	..	0.88	25	20	475	1250	750	0.595	1.099
10-4	..		...	...	950	380	180	0.361	1.460
11-4	..		...	...	700	100	60	0.070	1.530
12-4	..		...	...	1600	traces	traces		
13-4	..		...	...	2450	traces	traces		
14-4	..		...	...	2000	néant	néant		<u>1.530</u>
						Taux d'élimination : <u>51 o/o</u>			

(1) En gramme par litre.

TABLEAU XVIII
Dose unique de 3 grammes (régime sec)

PRELEVEMENTS		GLYCEMIE	SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	H ^{res}		Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
						Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
			S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
8-4	..	0.86							
	3 ^e	0.80	150	110	610	500	400	0.305	
	6 ^e		...	...	160	1500	1250	0.240	
9-4	..	0.91	traces	traces	620	1100	750	0.680	1.225
10-4	..		...	...	1000	200	150	0.200	1.425
11-4	..		...	...	920	90	60	0.085	1.510
12-4	..		...	...	1500	30	15	0.045	1.555
13-4	..		...	...	1600	traces	traces		
14-4	..		...	...	1500	traces	traces		
15-4	..		...	...	1600	néant	néant		<u>1.555</u>
						Taux d'élimination : <u>51.8 o/o</u>			

TABLEAU XIX
Dose unique de 3 grammes (régime sec)

8-4	..	1.38							
	3 ^e	0.75	125	60	600	450	300	0.270	
	6 ^e		...	...	400	1000	750	0.400	
9-4	..	0.70	20	20	800	750	600	0.600	1.270
10-4	..		...	...	1020	180	150	0.183	1.453
11-4	..		...	...	1150	55	40	0.063	1.516
12-4	..		...	...	1650	15	10	0.025	1.541
13-4	..		...	...	1700	traces	traces		
14-4	..		...	...	1750	traces	traces		
15-4	..		...	...	1800	néant	néant		<u>1.541</u>
						Taux d'élimination : <u>51.3 o/o</u>			

TABLEAU XX

Dose unique de 3 grammes (régime sec)

PRELEVEMENTS		GLYCEMIE	SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Hres		Taux en mmgr. pour 1000 cm³		Volume des urines (en cm³)	SULFAMIDURIE			
						Taux p. 1000 cm³ (en milligrés)		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
			S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale
8-4	..	0 85							
	3 ^e	0.85	150	125	400	375	240	0.150	
	6 ^e		...	...	310	900	750	0.279	
9-4	..	0 72	20	20	820	750	600	0.615	1.044
10-4	..		...	...	1200	180	150	0.216	1 260
11-4	..		...	...	1250	50	40	0.065	1.325
12-4	..		...	...	1500	traces	traces		
13-4	..		...	...	1500	traces	traces		
14-4	..		...	...	1550	traces	néant		
15-3	...		...	...	1600	néant	néant		<u>1.325</u>
						Taux d'élimination : <u>44.1 o/o</u>			

TABLEAU XXI

Dose unique de 4 grammes (régime hydraté)

7-5	..	0.70							
	3 ^e	0 56	60	50	125	70	60	0.030	
	6 ^e		...	...	800	200	150	0 160	
8-5	..	0.65	60	50	1650	700	600	1 155	1.345
9-5	..		...	...	3350	125	100	0.419	1.764
10-5	..		...	...	3500	40	30	0.140	1.904
11-5	..		...	...	1500	traces	traces		
12-5	..		...	...	1500	traces	traces		
13-5	..		...	...	1550	néant	néant		<u>1.904</u>
						Taux d'élimination : <u>47.8 o/o</u>			

TABLEAU XXIV

Dose unique de 4 grammes (régime hydraté)

PRELEVEMENTS		GLYCEMIE	SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Hres		Taux en mmgr. pour 1000 cm³		Volume des urines (en cm³)	SULFAMIDURIE			
			S. totale	S. libre		Taux p. 1000 cm³ (en milligrès)		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
						S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
7-5	..	1.05							
	3 ^e	0.82	125	110	1425	60	55	0.085	
	6 ^e		...	...	650	200	100	0.120	
8-5	..	0.77	45	40	2400	575	500	1.380	1.585
9-5	..		...	...	4550	125	100	0.569	2.154
10-5	..		...	...	4300	25	20	0.107	2.261
11-5	..		...	...	1650	traces	traces		
12-5	..		...	...	1500	traces	traces		
13-5	..		...	...	1400	néant	néant		<u>2.261</u>
						Taux d'élimination : <u>56 5 o/o</u>			

TABLEAU XXV

Dose unique de 4 grammes (régime hydraté)

7-5	..	0.80							
	3 ^e	0.82	125	110	700	175	150	0.122	
	6 ^e		...	...	1300	350	320	0.455	
8-5	..	0.87	45	40	1600	700	640	1.120	1.697
9-5	..		...	...	3100	125	110	0.435	2.132
10-5	..		...	...	3500	35	30	0.132	2.264
11-5	..		...	...	2000	traces	traces		
12-5	..		...	...	2400	traces	traces		
13-5	..		...	...	2000	traces	néant		
14-5	..		...	...	2100	néant	néant		<u>2.264</u>
						Taux d'élimination : 56.6 o/o			

III. — CONSTATATIONS GÉNÉRALES

Nous ne reviendrons pas sur l'étude des courbes générales des concentrations sulfamiduriques libre, conjuguée et totale.

La lecture de chacun des cinq tableaux ci-dessus montre très clairement que toutes les conclusions tirées de nos premières séries d'expériences se retrouvent sans modification. La durée totale de l'élimination est d'environ une semaine. Elle présente les deux périodes dont nous avons parlé.

a) *Etude du taux d'élimination.* — Le taux global d'élimination oscille entre 44,1 et 54,6 p. 100. Un sujet (tableau XX) a éliminé 44,1 p. 100 de sulfamide totale. Trois autres (tableaux XVII, XVIII et XIX) en ont éliminé environ 51 p. 100. Le dernier de nos sujets a rejeté 54 p. 100

La moyenne de cette élimination est de 50 p. 100, contre 56,3 p. 100 constatée au cours des expériences sur des sujets dont le régime n'était pas surveillé. Nous ne croyons pourtant pas, sur la seule lecture de ces deux chiffres, pouvoir affirmer qu'un régime restreint au point de vue hydrique entraîne une diminution de l'élimination urinaire. L'écart relevé est trop minime, et il faut également tenir grand compte des variations individuelles qui seraient seules suffisantes pour expliquer cette légère différence d'élimination.

b) *Sulfamidémie.* — A ce point de vue, quatre de nos sujets atteignent un taux égal à 150 milligrammes pour 1000 cm³ de sulfamide totale. Celle du cinquième se situe aux environs de 125. Ces chiffres n'ont été obtenus,

au cours de nos précédentes expériences, que chez 50 p. 100 des sujets examinés. Le fait doit être souligné, sans qu'il y ait lieu d'en tirer, dès à présent, d'autres conclusions.

B) Expériences sur les sujets soumis à un régime très hydraté

I. - PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Il s'agit encore une fois de cinq jeunes convalescents d'oreillons, apyrétiques depuis cinq jours et exempts de toute tare viscérale.

Ils ont été soumis pendant trois jours au régime suivant : 3 litres de boissons par vingt-quatre heures et autre alimentation très liquide. Nous n'avons pas eu ici à redouter d'infraction. La diurèse des trois jours de régime est d'ailleurs tout à fait concluante.

Les cinq individus ont absorbé une dose unique de 4 grammes de 2254 R. P. (8 cachets de 0 gr. 50 pris en une fois), accompagnée de cinq tasses de tisane, non comprises dans la ration de boisson prescrite.

Le protocole expérimental a été en tous points semblable à celui suivi pour nos cinq sujets soumis au régime sec.

Les résultats sont consignés dans les tableaux ci-dessus numérotés de XXI à XXV compris.

II. — TABLEAUX SYNOPTIQUES

Tableaux XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV

(Se reporter aux pages 69, 70 et 71)

III. — CONSTATATIONS GÉNÉRALES

Au point de vue de l'élimination générale, nous nous bornerons à signaler que la sulfamidurie est pour une dose unique de 4 grammes comparable dans ses grandes lignes à celle obtenue avec une dose unique de 3 grammes.

La durée globale de l'élimination urinaire de la sulfamide est ici encore de sept jours.

a) *Etude des taux d'élimination.* — Ils oscillent entre 47,8 p. 100 et 56,5 p. 100. On note au tableau XXI un taux de 47 p. 100, aux tableaux XXIV et XXV un taux de 56 p. 100 environ, au tableau XXII 52,8 p. 100, et au tableau XXIII 54,3 p. 100, soit une moyenne de 53,6 p. 100.

b) *Sulfamidémie.* — Elle est variable suivant les sujets et évolue entre les taux extrêmes de 60 milligrammes pour 1000 (un cas) et de 160 milligrammes pour 1000 (un cas également) de sulfamide totale. Chez deux autres sujets, elle est égale à 125 milligrammes pour 1000 cm³. Enfin pour le dernier, elle est égale à 100 milligrammes pour 1000 cm³ et ceci, répétons-le, pour une dose unique de 4 grammes.

Vingt-quatre heures plus tard la sulfamidémie est encore assez importante. Elle se situe aux environs de 45 milligrammes pour 1000 en sulfamide totale.

C) Comparaison de ces deux séries d'expériences

La comparaison dans une vue d'ensemble des résultats obtenus dans ces deux séries d'expériences permet de tirer certaines déductions intéressantes.

1° Tout d'abord le taux de l'élimination totale sulfamidurique n'est pas influencé par les différences d'hydratation puisqu'il oscille dans les deux séries entre 50 et 55 p. 100.

2° Mais la diurèse étant dans le dernier cas envisagé bien plus élevée du fait du régime adopté, il en résulte tout naturellement — et ceci est lisible sur les tableaux — que les concentrations sulfamiduriques sont bien moins marquées.

Plus la restriction hydrique est accusée, plus la concentration des sulfamides totale et libre est forte dans les urines du sujet, puisque la quantité totale éliminée, restant à peu de choses près la même, se trouve concentrée dans une quantité plus faible. Ce fait nous semble intéressant et nous croyons pouvoir en tirer une conséquence thérapeutique. Il est généralement admis que dans toutes les infections localisées combattues par

la sulfamidothérapie, il est tenu le plus grand compte de la concentration en sulfamide des organes atteints. Il en est ainsi notamment, dans la méningite cérébro-spinale, où la sulfamidorachie est suivie quotidiennement avec la plus grande attention (1). Il en est de même dans les pleurésies purulentes où la concentration sulfamidée du liquide pleural joue un grand rôle dans l'efficacité du traitement. C'est ainsi que l'on a été amené à pratiquer dans beaucoup de cas la sulfamidothérapie locale (dans le liquide céphalo-rachidien en cas de méningite purulente, dans la plèvre en cas de pleurésie purulente, dans l'article même en cas d'arthrite purulente).

Il nous semble donc justifié de penser que, dans certaines infections urinaires, on ait intérêt à obtenir une concentration sulfamidurique importante, en vue d'une meilleure action thérapeutique. Et puisque la précipitation du 2254 R. P. dans les urines ne semble pas à craindre (2), il conviendrait à cet effet de soumettre le sujet au régime sec, concurremment à l'administration du composé sulfamidé.

3° L'étude comparative montre également que, si l'élimination totale de la sulfamide n'est pas influencée par les différences d'hydratation et notamment reste la même dans les deux cas que nous avons examinés, son rythme se modifie, par contre, dans les premières heures, suivant les divers régimes.

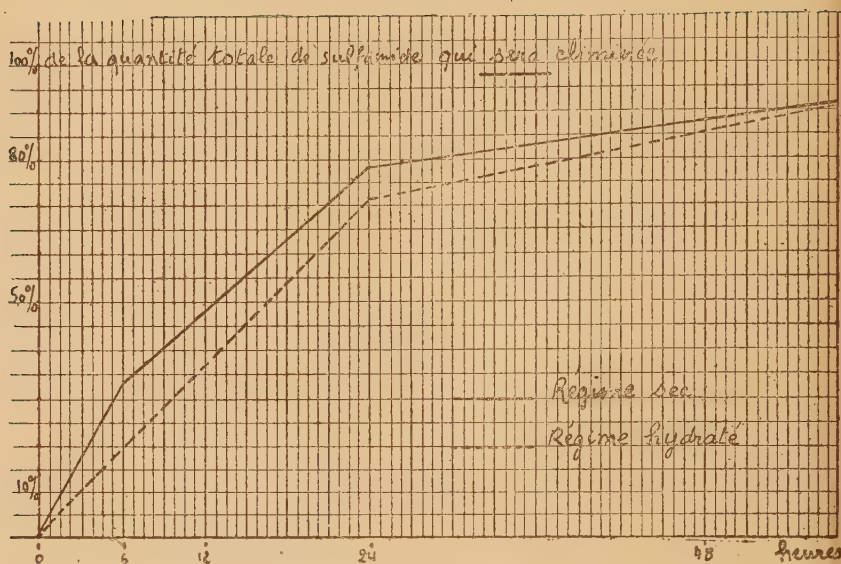
Nous avons résumé dans le tableau et dans la courbe graphique ci-dessous nos constatations à cet égard.

(1) Toutefois, en cas de méningite purulente, cette opinion n'est pas admise par certains auteurs. VON KENNEL et KIMMIG admettent que l'on peut escompter une action thérapeutique favorable avec une sulfamidémie atteignant seule un taux convenable, celui de la sulfamidorachie pouvant rester très bas [36].

(2) Voir *infra*, p. 81.

Tableaux	Quantité globale de sulfamide éliminée à la 6 ^e heure	Rapport de la quantité éliminée à la 6 ^e heure sur la quantité totale éliminée par le sujet	Quantité globale de sulfamide éliminée à la 2 ^e heure	Rapport de la quantité éliminée à la 2 ^e heure sur la quantité totale éliminée par le sujet
Sujets au régime sec (3 grammes)				
T. XVI.....	0.540	30 o/o	1.310	70 o/o
T. XVII.....	0.504	30 —	1.099	70 —
T. XVIII.....	0.545	34 —	1.225	78 —
T. XIX.....	0.670	43 —	1.270	83 —
T. XX.....	0.429	32 —	1.044	78 —
		moyenne 33 o/o		moyenne 78 o/o

Sujets au régime hydraté (4 grammes)				
T. XXI.....	0.190	10 o/o	1.345	70 o/o
T. XXII.....	0.435	20 —	1.395	66 —
T. XXIII.....	0.445	20 —	1.125	72 —
T. XXIV.....	0.205	9 —	1.585	74 —
T. XXV.....	0.577	25 —	1.697	75 —
		moyenne 17 o/o		moyenne 71 o/o



GRAPHIQUE III

Courbe de l'élimination totale d'une prise unique de 2254 chez des sujets soumis au régime sec ou au régime hydraté.

Considéré à la sixième heure, le rapport de la quantité déjà éliminée et de celle qui sera, au total, rejetée par le sujet, est, dans les deux cas, très différent (33 p. 100 pour les régimes secs et 17 p. 100 pour les régimes hydratés).

Il marque à ce moment son écart maximum. Mais bientôt après les courbes tendent à se rejoindre progressivement. Dès la vingt-quatrième heure, les taux sont devenus presque équivalents (78 p. 100 contre 71 p. 100) pour approcher dans les jours suivants d'une égalité absolue.

Cette constatation a son corollaire immédiat : la concentration maxima de la sulfamide totale n'a pas lieu à la même heure dans les deux séries d'expériences, elle

s'opère à la sixième heure pour les sujets soumis au régime sec, et dans l'autre cas, seulement vers la vingt-quatrième heure.

1° Mais ce qui semble plus important dans les constatations de cette étude, ce sont **les variations de la sulfamidémie** résumées dans le tableau suivant (p. 80).

Ainsi pour une dose unique de 4 grammes, absorbée dans les conditions de notre expérience, les concentrations de la sulfamide libre et totale sont dans l'ensemble nettement inférieures à celles provoquées par une dose de 3 grammes. Il semble donc qu'un sujet soumis au 2251 R. P. aura une concentration sanguine en sulfamide d'autant moins élevée que son hydratation sera plus abondante.

Nos déductions se rapprochent ainsi du conseil formulé par HARVIER [16] lorsqu'il indique de ne pas donner une trop grande quantité de boisson aux malades traités par les composés sulfamidés, et de la communication de CÉLICE [2], dans laquelle cet auteur remarque une concentration plus haute et plus rapidement obtenue du 693 M. B., dans les humeurs des sujets à faible diurèse.

Deux conclusions semblent dès lors s'imposer :

1° *La concentration sanguine en sulfamide est inversement proportionnelle à la quantité de liquide absorbée par le sujet ;*

2° *Il en est exactement de même de la concentration sulfamidurique.*

Ainsi, du point de vue thérapeutique, les mêmes taux de sulfamidémie pourront être obtenus avec une dose restreinte si le malade est soumis à un régime

Sujets au régime sec (dose de 3 grammes)

	T. XVI		T. XVII		T. XVIII		T. XIX		T. XX	
	sulfamid. totale	sulfamid. libre	sulfamid totale	sulfamid. libre	sulfamid totale	sulfamid. libre	sulfamid. totale	sulfamid. libre	sulfamid totale	sulfamid. libre
Sulfamidémie à la 3 ^e h.	150	110	150	110	150	110	125	60	150	125

Moyenne 150 mmgr pour 1000 cm³

Sujets au régime hydraté (dose de 4 grammes)

	T. XXI		T. XXII		T. XXIII		T. XXIV		T. XXV	
	sulfamid. totale	sulfamid. libre	sulfamid. totale	sulfamid. libre	sulfamid. totale	sulfamid. libre	sulfamid. totale	sulfamid. libre	sulfamid. totale	sulfamid. libre
Sulfamidémie à la 3 ^e h.	60	50	160	150	100	90	125	110	125	110

Moyenne 120 mmgr pour 1000 cm³

déshydraté, mais certaines considérations tirées de l'insolubilité des sulfamides ont fait penser jusqu'à présent que cette façon de faire ne serait pas sans danger.

En effet, les sulfamides, à l'état de sursaturation dans l'urine, ne précipitent généralement pas, même à de fortes concentrations [10].

Quelques exceptions ont été cependant signalées avec le 693 M. B. et le 2090 R. P. Mais ce que nous avons exposé à ce sujet au début du présent ouvrage dans l'étude chimique des sulfamidothiodiazols semble indiquer que ces rares accidents sont moins à craindre avec ces derniers corps. Nous avons comparé les concentrations maxima obtenues dans les urines avec le 2090 R. P. et le 2145 R. P. (dérivé méthylé-sulfamidothiodiazolé), 16 grammes de ce produit par litre contre 8 grammes de 2090 R. P. .

Dans la mesure où cette constatation vaut également pour le 2254 R. P., il semble qu'avec ce composé on puisse réduire la diurèse sans avoir à craindre les accidents de précipitation urinaire que l'on connaît (hématurie, calculs) [16].

Il est significatif que nous n'ayons observé aucun accident de précipitation dans nos différentes expériences tentées avec le 2254 R. P. administré à fortes doses.

CHAPITRE IV

Etude du comportement général du 2254 R.P. administré à doses continues

Nous allons maintenant entreprendre l'étude du comportement général du sulfamidothiodiazol 2254 R. P. lorsqu'il est donné à doses continues en vue d'une action thérapeutique. Les sujets soumis à ce traitement sont évidemment des malades (fièvre typhoïde, pneumopathies, fièvre de Malte).

Mais les bilans sulfamidés proprement dits entrant seuls dans le cadre de notre travail, nous ne nous préoccupons pas du point de vue thérapeutique. Celui-ci est examiné d'autre part dans la thèse de notre excellent ami Jacques SCHAAP [34].

I. — BILAN SULFAMIDÉ. — RAPPEL GÉNÉRAL

La conception que l'on se fait souvent sur le comportement des sulfamides dans l'organisme ne correspond que pour une part à la réalité. Des travaux récents et en particulier ceux de notre maître le pro-

fesseur JANBON sont venus mettre au point cette importante question [19].

On admet généralement que les sulfamides ne s'accumulent jamais. De fait, il existe une proportionnalité étroite entre la dose administrée quotidiennement et le taux sanguin, et celui-ci ne dépasse pas un certain niveau par l'administration d'une dose continue uniforme. D'autre part, comme l'élimination urinaire s'instaure très rapidement et est terminée bientôt après la fin du traitement, on est tenté de conclure que la sulfamide ne fait que « transiter » dans l'organisme et y diffuse très rapidement.

En fait, comme l'a montré notre maître le professeur JANBON [19], quatre notions doivent être retenues dans l'étude du comportement des sulfamides dans l'organisme. Ce sont :

- 1° les bilans sulfamidés ;
- 2° la sulfamido-conjugaison ;
- 3° les phénomènes de blocage ;
- 4° les phénomènes de fixation tissulaire.

1° *Les bilans sulfamidés.*

Dans les premiers chapitres de notre étude, nous avons examiné en détail les bilans sulfamidés après l'administration d'une dose unique de sulfamide.

Ce bilan s'exprime par le rapport :

$$\frac{\text{sulfamide administrée}}{\text{sulfamide retrouvée dans les urines}}$$

L'inverse de ce rapport, que nous avons appelé taux d'élimination, n'a jamais été supérieur à 66 pour 100 dans aucune de nos expériences. Nous allons l'étudier maintenant chez des sujets recevant

des doses continues de 2254 R. P., sans perdre de vue que la qualité du terrain entre grandement en ligne de compte. Non seulement les résultats obtenus chez l'homme sain ne sont plus valables pour un homme frappé d'une affection grave, mais encore, les circonstances de leur traitement étant exactement les mêmes, deux malades n'auront nullement le même bilan sulfamidé. Il existe donc une partie de la sulfamide qui se trouve « perdue ». Les notions suivantes permettent d'expliquer son sort.

2° *La sulfamido-conjugaison.*

Nous avons déjà à maintes reprises fait allusion à la sulfamido-conjugaison.

La sulfamide administrée ne reste pas en totalité à l'état libre dans l'organisme. Une partie subit une transformation chimique. C'est l'*acétylation* ou la *conjugaison* qui implique une participation active des tissus. Les dosages effectués dans les humeurs et les urines ont ainsi retrouvé la sulfamide sous ces deux formes (libre et combinée).

3° *Le phénomène du blocage.*

A la suite des observations de GERMAIN, GAUTRON et MORAND [12, 13], notre maître, le professeur JANBON, s'est attaché à l'étude de ce phénomène qu'il a magistralement exposé dans la thèse de son élève André POIRIER-COUTANSAIS [33]. Il s'agit, nous le rappelons, d'une activité anormale du système réticulo-endothélial vis-à-vis de certains corps sulfamidés. Ce tissu « bloque » la sulfamide qui, malgré une dose continue administrée, n'est plus retrouvée ni dans le sang circulant ni dans les urines. Ce phénomène est mis en évidence par la *sulfamidomyélie* [17], véritable test de fixation ou de rétention

tissulaire, et par le déblocage ». En effet, en faisant intervenir un colorant électif du système réticulo-endothélial (rouge congo ou rose bengale) on provoque, en l'absence de toute ingestion nouvelle, une réapparition de la sulfamide dans le sang et dans les urines, si elle en avait totalement disparu, ou, si elles avaient seulement fléchi, une augmentation de la sulfamidémie et de la sulfamidurie.

Nous verrons d'autre part que ce phénomène de déblocage peut se produire spontanément sans l'intervention d'aucun agent thérapeutique.

4° *La fixation tissulaire.*

Mais toute la sulfamide fixée par les tissus n'est pas ainsi toujours libérable par une injection de rose bengale.

Notre maître, le professeur JANBON a montré qu'il existait des phénomènes de **fixation tissulaire** [20, 26]. Une partie de la sulfamide peut ainsi être absolument fixée par les tissus sans qu'il soit possible de la mobiliser dans l'état actuel de nos connaissances.

C'est à la lumière de ces notions générales que nous avons entrepris cette quatrième série d'expériences.

II. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Nos bilans sulfamidés portent sur dix malades traités par le 2254 R. P. à doses continues.

Il s'agit de sept fièvres typhoïdes,
d'une fièvre de Malte,
d'une méningite cérébro-spinale,
d'une pneumopathie aiguë.

Cinq d'entre eux ont été soignés par des doses uniformes et continues de 2254 R. P., les autres ont reçu un traitement constitué de doses dégressives.

Pour tous les malades, la première dose a été administrée à midi. La première prise de sang a été faite trois heures après, les suivantes le matin à 9 heures. Les urines ont été prélevées chaque jour à midi. Nous avons suivi de près la sulfamidomyélie pour nous rendre compte s'il y avait fixation tissulaire. Chez un certain nombre de malades, une injection de rose bengale a été faite en fin de traitement afin d'étudier le phénomène de « blocage » avec le 2254 R. P.

III. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Tableaux XXVI à XXXV

DATES		TRAITEMENT		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cm ³)				ELIMINATION URINAIRE				
1942	n ^{ème} jour	2254 R. P.		L. C. R.		SANG		Volume des urines quoti- diennes (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
		Dose quoti- dienne gr.	Dose totale gr.	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre		taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	quotidien.	totale
23 mars...	1 ^{er} jour...	12	12	traces	traces	60	40	1750	1000	700	1.750	11.500 45.000 18.500 21.500 23.480 25.430 28.190 28.239
24 — ...	2 ^e — ...	10	22	40	40	100	70	2750	1800	1500	2.950	
25 — ...	3 ^e — ...	8	30	22	18	150	125	1500	3200	2800	4.800	
26 — ...	4 ^e — ...	8	38	18	12	..	..	1000	3500	2800	3.500	
27 — ...	5 ^e — ...	8	46	..	..	..	..	1400	2500	1800	3.500	
28 — ...	6 ^e — ...	6	52	..	..	50	35	2000	1500	1000	3.000	
29 — ...	7 ^e — ...	6	58	..	..	..	..	1100	1800	1200	1.980	
30 — ...	8 ^e — ...	4	62	..	..	..	..	1350	1400	900	1.890	
31 — ...	9 ^e — ...	4	66	..	..	..	..	1450	600	200	0.870	
1 ^{er} avril..	..	..	..	..	..	..	..	1100	45	28	0.049	
2 — ...	..	..	..	..	..	..	..	1500	traces	traces	traces	
3 — ...	..	..	..	..	..	..	..	1800	traces	traces	traces	
4 — ...	..	..	..	..	..	..	..	1760	traces	traces	traces	
5 — ...	..	..	..	..	..	..	..	1800	traces	0	0	
6 — ...	..	..	..	..	..	..	..		0	0	0	
7 — ...	..	..	..	..	..	..	..		0	0	0	
												28.239
												Taux d'élimination : 42.7 o/o

Taux d'élimination : 42.7 o/o

DATES		TRAITEMENT		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cm³)		ELIMINATION URINAIRE						
1942	n ^{ème} jour	2254 R. P.		MOELLE		SANG		Volume des urines quoti- diennes (en cm³)	SULFAMIDURÉE			
		Dose quoti- dienne	Dose totale	STERNALE		S. libre			taux pour 1000 cm³ (en milligrammes)	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)		
				S. totale	S. libre	S. totale	S. libre				S. totale	S. libre
8 mars...	1 ^{er} jour...	44	44	...	...	90	75	1100	1100	900	1.210	3.210
9 — ...	2 ^e — ...	8	49	400	115	400	100	1000	2000	4800	2.000	5.460
10 — ...	3 ^e — ...	8	27	...	...	...	...	1250	1800	4500	2.250	8.340
11 — ...	4 ^e — ...	6	33	...	130	...	125	1800	1600	4200	2.880	10.590
12 — ...	5 ^e — ...	4	37	...	...	...	...	750	3000	2750	2.250	44.790
13 — ...		..	..	...	...	...	...	800	1500	4200	1.200	12.010
14 — ...		..	..	...	...	...	...	1100	200	150	0.220	12.108
15 — ...		..	..	...	...	...	...	1400	70	30	0.098	
16 — ...		..	..	traces	traces	traces	traces	1500	traces	traces	traces	
17 — ...		..	..	...	...	...	...	1400	traces	traces	traces	
18 — ...		..	..	...	...	...	...	1100	traces	traces	traces	
19 — ...		..	..	...	...	...	...	1200	traces	0	0	
20 — ...		..	37	...	0	...	0	1000	0	0		12 108
Taux d'élimination : 35.8 o/o												

Taux d'élimination : 35.8 o/o

DATES	TRAITEMENT		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cm ³)		GLYCEMIE (en grammes par litre)		ELIMINATION URINAIRE			
	2254 R. P.		STERNALE MOELLE		SANG		Volume des urines quoti diennes (en cm ³)	SULFAMIDURIE		
	Dose quoti- dienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre		S. totale (en milligrammes)	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	quotidien. totale
1942	gr.	gr.								
26 mars	40	40	...	...	...	...	350	700	500	0.245
27 —	40	20	125	90	140	125	500	2800	2200	1.400
28 —	8	28	...	...	...	...	900	4300	4000	4.050
29 —	8	36	...	...	160	135	750	4500	4000	3.375
30 —	6	42	160	120	125	90	1000	4300	4000	4.500
31 —	Rouge	Congo								
1 ^{er} avril	...	...	...	...	75	50	1100	3800	3200	4.180
2 —	...	...	50	25	...	...	250	2500	2000	0.625
3 —	...	...	...	...	...	...	750	350	300	0.262
4 —	...	...	...	...	...	...	1000	50	35	0.050
5 —	...	...	...	...	...	...	950	traces	traces	
6 —	...	...	...	...	...	...	1200	traces	traces	
7 —	...	...	...	...	...	...	1250	traces	traces	
8 —	...	...	...	...	...	...	1000	traces	0	
9 —	...	...	...	...	...	...	1100	0	0	

Taux d'élimination : 44.5 0/0

18.687

DATES		TRAITEMENT		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cm ³)		GLYCEMIE (en grammes par litre)		ELIMINATION URINAIRE			
1942	n ^{eme} jour			MOELLE		SANG		Volume des urines quoti- diennes (en cm ³)	SULFAMIDURIE		totale
		Dose quoti- dienne	Dose totale	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre		taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
26 mars.											
27 —	1 ^{er} jour.	8	8	110	80	110	70		1200	3200	3.840
28 —	2 ^e —	8	8	...	...	...	...		2250	2500	5.625
29 —	3 ^e —	8	24	...	...	125	400	0.70	1500	2800	4.200
30 —	4 ^e —	8	32	...	...	125	100	0.41	1200	2500	3.000
31 —	5 ^e —	4	36	140	110	125	...	0.93	1200	1800	2.160
		Débloccage		...	28	25	20		1200	400	70
1 ^{er} avril		..	..	35	...	...	...		1250	20	12
2 —		..	..	...	...	...	...		500	traces	traces
3 —		..	..	...	...	...	...		1250	traces	traces
4 —		..	..	...	...	...	...		1200	traces	traces
5 —		..	..	...	...	...	...		1700	traces	0
6 —		..	..	...	...	...	...		1500	0	0
7 —		..	..	...	...	...	...				
8 —		..	..	...	...	...	...				
											18.970

Taux d'élimination : 52.6 o/o

Taux d'élimination : 52.6 o/o

DATES		TRAITEMENT		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cm ³)		SULFAMIDURIE		ÉLIMINATION URINAIRE			
1942	n ^o jour	Dose		MOELLE STERNALE	SANG	Volume des urines quoti- diennes (en cm ³)	Taux pour 1000 cm ³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)		
		quoti- dienne	totale				S. totale	S. libre		quotidien.	totale
27 février	1 ^{er} jour	5	5	90	75	400	90	450	2500	1800	4.425
28	2 ^e —	6	11	...	...	...	...	800	2800	1500	2.240
1 ^{er} mars	3 ^e —	6	47	...	...	90	60	2000	2500	1500	5.000
2	4 ^e —	6	23	...	...	...	...	4400	2000	1500	2.800
3	5 ^e —	6	29	400	75	80	60	750	1500	1200	4.125
4	6 ^e —	6	35	...	...	...	...	600	4800	1200	1.080
5	7 ^e —	6	41	...	...	50	40	1450	4200	1100	1.380
6	8 ^e —	6	47	...	...	...	...	600	1800	1200	1.080
7	9 ^e —	6	53	...	...	...	...	900	2500	1800	2.250
8	10 ^e —	7	61	traces	traces	traces	traces	1300	4200	1000	1.560
9	11 ^e —	..	..	traces	traces	traces	traces	4200	750	600	0.900
10	12 ^e —	..	..	..	..	..	..	1750	80	50	0.440
11	13 ^e —	..	..	..	..	..	..	4600	traces	traces	traces
12	14 ^e —	..	..	..	..	traces	0	4600	traces	traces	traces
13	15 ^e —	..	..	..	..	...	...	2500	traces	traces	traces
14	16 ^e —	..	..	..	..	...	...	2000	traces	traces	traces
15	17 ^e —	..	..	..	..	...	...	2450	0	0	0
16	18 ^e —	..	..	..	..	...	...	1000	0	0	0
19 mars	2 ^e heure	Rose	Bengale	traces	traces	traces	traces	250	traces	traces	traces
	4 ^e —	..	..	...	...	...	...	450	traces	traces	traces
	6 ^e —	..	..	...	...	...	...	200	traces	traces	traces
	8 ^e —	..	..	...	...	0	0	500	tr. légères	0	0
20	...	..	..	...	...	...	...	500	0	0	0
21	...	..	..	0	0	0	0	1350	0	0	0

Taux d'élimination : **34.5 o/o**

DATES		TRAITEMENT		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cm ³)		GLYCÉMIE (en grammes par litre)		ELIMINATION URINAIRE				
1942	n ^{eme} jour			MOELLE		SANG		Volume des urines quoti- diennes (en cm ³)	SULFAMIDURIE		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
		Dose quoti- dienne	Dose totale	STERNALE					S. totale	S. libre		
				S. totale	S. libre	S. totale	S. libre					
25 avril.	...	8	8	...	...	125	100	1.03	500	2000	1800	1.000
26 —	...	8	16	...	...	175	160	0.95	1200	1800	1500	2.160
27 —	...	8	24	...	...	160	100	0.64	1200	2200	1800	2.640
28 —	...	8	32	...	...	160	110	0.80	2100	1800	1500	3.780
29 —	...	8	40	190	150	50	30	0.82	2700	1800	1500	4.860
30 —	...	8	48	...	...	110	75	1.09	1600	1800	1500	2.880
1 ^{er} mai.	...	8	56	160	140	150	135	0.90	1400	2500	2000	3.500
2 —	...	8	63	...	...	140	120	...	1100	3000	2500	3.300
3 —	...	7	69	...	...	210	180	1.03	800	2800	2500	2.240
4 —	...	6	69	...	...	190	150	0.90	2000	2200	2000	4.400
5 —	...	6	75	...	...	75	60	0.88	1200	5500	5000	6.600
6 —	...	...	...	...	...	...	...	0.93	300	3200	2800	0.960
7 —	...	...	...	...	traces	traces	traces	...	400	1500	1000	0.600
8 —	...	...	...	...	...	...	...	0.72	450	400	320	0.180
9 —	...	...	...	...	...	...	...	...	1950	80	55	0.156
10 —	...	...	...	...	...	...	...	...	2000	traces	traces	
11 —	...	...	...	...	...	...	...	...	2400	traces	traces	
12 —	...	...	...	...	...	...	...	...	1500	traces	traces	
13 —	...	...	...	...	...	...	...	...	2000	traces	0	
14 —	...	...	...	...	...	...	...	...	1950	0	0	
15 —	...	...	...	...	...	...	...	...				

Taux d'élimination : 52.3 0/0

39 256

Taux d'élimination : 52.3 o/o

DATES		TRAITEMENT		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cm ³)		GLYCÉMIE (en grammes par litre)		ELIMINATION URINAIRE			
1942	même jour	Dose quoti- dienne	Dose totale	MOELLE		SANG		Volume des urines quoti- diennes (en cm ³)	SULFAMIDURIE		
				S. totale	S. libre	S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	quotidien. totale
24 mars		8	8	..	..	480	160	2000	350	280	0.700
25 —		8	16	..	..	..	..	2300	1050	950	2.415
26 —		7.50	23.50	360	280	350	250	300	2200	1500	0.660
27 —	9 heures	Rouge congo		..	..	..	..	..	..	..	..
11 —	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
16 —	..	..	..	..	..	380	280	300	2800	2500	0.840
28 —		..	..	50	30	12	10	1000	3500	2200	3.500
29 —		..	..	..	..	..	..	2500	500	420	1.250
30 —		..	..	traces	traces	traces	traces	4000	20	12	0.080
31 —		..	..	..	..	..	..	3500	traces	traces	<u>9.445</u>
1 ^{er} avril		..	..	..	..	..	..	2800	traces	traces	
2 —		..	..	..	..	..	..	1750	traces	traces	
3 —		..	..	..	..	..	..	1400	traces	0	
4 —		..	..	..	..	..	..	1700	0	0	
Taux d'élimination : <u>40.19 o/o</u>											

Taux d'élimination : 40.19 o/o

TABLEAU XXXV

Obs. M^{me} Bo.... Joséphine

DATES		TRAITEMENT		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cc.)		ÉLIMINATION URINAIRE			
1942	n ^{me} jour			MOELLE STERNALE		SANG		SULFAMIDURIE	
		Dose quoti- dienne gr.	Dose totale gr.	S. totale	S. libre	S. totale	S. libre	taux pour 4000 cm ³ (en milligrammes)	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)
21 février..									
22 — ..	1 ^{er} jour...	5	5	110	90	90	75	600	0.300
23 — ..	2 ^e — ..	8	13	...	...	...	...	1500	0.750
24 — ..	3 ^e — ..	8	21	100	75	80	75	1800	1.530
25 — ..	4 ^e — ..	8	29	...	...	...	...	2000	2.800
26 — ..	5 ^e — ..	8	37	...	...	...	...	2000	2.500
27 — ..	6 ^e — ..	8	45	...	...	...	...	1800	4.500
28 — ..	7 ^e — ..	8	53	240	200	140	125	2800	6.300
1 ^{er} mars..		8	61	...	...	...	...	3000	8.100
2 — ..	9 ^e — ..	8	69	...	...	90	75	3000	6.600
3 — ..	10 ^e — ..	11	80	...	...	...	...	2000	5.400
4 — ..	11 ^e — ..	..	..	traces	traces	traces	traces	1000	1.700
5 — ..	12 ^e — ..	..	..	...	...	traces	traces	90	0.243
6 — ..	13 ^e — ..	..	..	...	traces	traces	traces	12	0.025
7 — ..	14 ^e — ..	..	..	...	...	...	traces	traces	traces
8 — ..	15 ^e — ..	..	..	...	...	...	traces	traces	traces
9 — ..	16 ^e — ..	..	..	0	0	0	0	traces	0
10 — ..	17 ^e — ..	..	..	...	...	...	...	0	0
11 — ..		..	..	...	...	...	...	0	0
18 — ..		..	..	...	...	0	0	0	0
19 — ..		..	..	...	traces	traces	traces	traces	traces
20 — ..		..	..	...	traces	traces	traces	traces	0
21 — ..		..	..	0	0	tr. lég.	0	0	0

Les tableaux reproduits ci-dessus consignent les résultats obtenus.

Outre les colonnes nécessaires à l'élimination urinaire, à la sulfamidémie, et à la sulfamidomyélie, ils comprennent une double colonne pour les indications du traitement :

l'une porte la dose quotidienne administrée,

l'autre la dose totale cumulée reçue par le malade à chaque jour de la maladie.

IV. — CONSTATATIONS GÉNÉRALES

1° *Taux d'élimination.* — Cinq de nos malades ont subi un traitement d'une durée totale de dix jours ; leur taux d'élimination totale s'échelonne de 36,2 p. 100 à 52,2 p. 100.

Les cinq autres sujets ont été traités au 2254 R. P. pendant une durée allant de trois à six jours. Leur taux d'élimination s'échelonne de 35,8 p. 100 à 59,3 p. 100.

Ici apparaît l'importance du facteur individuel dans l'étude des bilans sulfamidés chez l'homme malade ; chez ce dernier interviennent non seulement l'état organique antérieur, mais encore les désordres viscéraux et les troubles fonctionnels créés par la maladie en cause.

Un fait semble assez constant dans l'étude de ces éliminations sulfamiduriques : le sujet élimine encore une quantité dosable de sulfamide dans ses urines pendant trois à quatre jours après l'arrêt du traitement.

Les quatre jours suivants, il en subsiste encore des traces. *En somme, une semaine environ après la fin*

du traitement, toute trace du produit sulfamidé a disparu des urines.

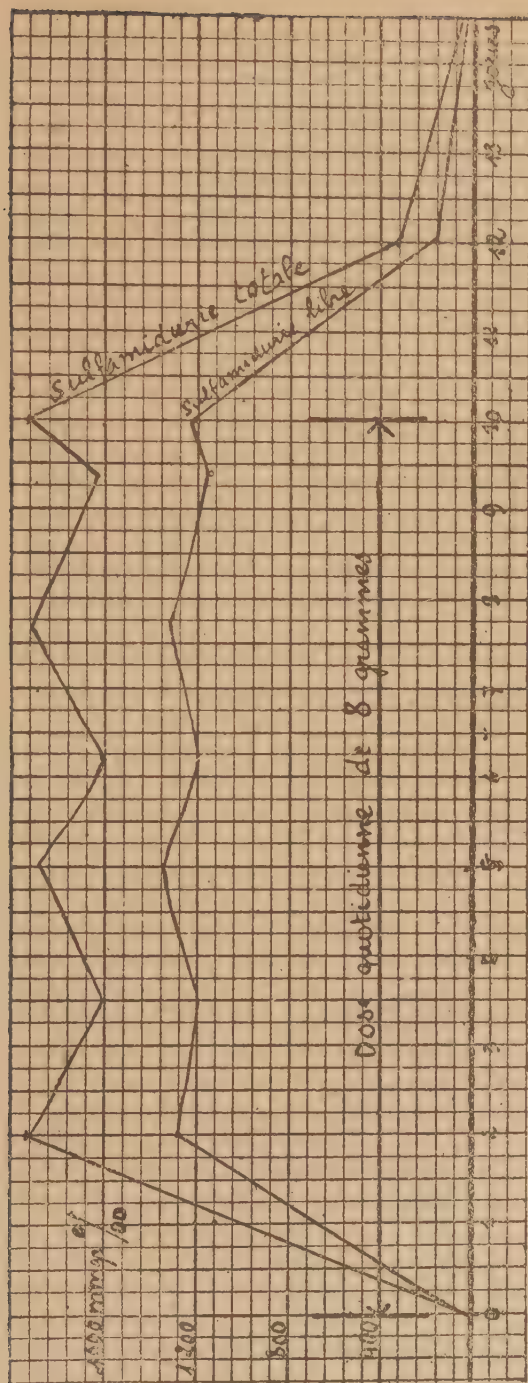
2° *Concentration sulfamidurique totale.* — Elle est dès le premier jour très importante.

Les chiffres de 2.000 milligrammes par 1000 cm³ de sulfamide totale sont fréquemment rencontrés. Chez certains de nos sujets même, le taux maximum de la concentration en sulfamide totale est atteint le premier jour, ainsi qu'on peut le lire sur nos tableaux XXVI et XXXI.

Dans les autres cas, ce taux augmente pendant les deux ou trois premiers jours, puis se maintient en plateau ou bien oscille d'une manière assez irrégulière pendant toute la durée du traitement. Dès la fin de celui-ci, le taux tombe verticalement, passant volontiers d'un jour à l'autre de 2.000 milligrammes pour 1000 cm³ à 200 milligrammes pour 1000 cm³.

Les taux les plus élevés que nous ayons trouvés sont de 5.000 à 6.000 milligrammes, soit 5 gr. à 6 gr. par litre d'urine (tableaux XXIX et XXXI). Le 2254 R. P. très peu soluble, comme tous les sulfamides, obéit à ce sujet aux mêmes lois que ses congénères. Il est à l'état de sursaturation dans les urines lorsqu'il y est présent sous une forte concentration.

3° *Sulfamidurie conjuguée.* — Le taux de la sulfamide conjuguée ne semble pas très élevé avec le 2254 R. P. La courbe de la sulfamidurie libre suit en effet d'assez près celle de la sulfamidurie totale. Il existe dès le premier jour un taux variant aux environs de 250 milligrammes par litre d'urine. Il augmente en général les premiers jours et évolue souvent aux environs de 300 à 600 milligrammes pour 1000 cm³, sui-



GRAPHIQUE IV

Courbe des concentrations sulfamiduriques libre et totale du 2254 R. P. après administration d'une dose continue du produit.

vant dans ses grandes lignes la courbe de la sulfamidurie libre.

Mais l'étude de nos tableaux montre certains faits qui semblent particuliers au produit considéré. Vers la fin de l'élimination, la proportion de sulfamide conjuguée n'augmente pas par rapport à la sulfamide libre. *Le taux de la première est presque constamment inférieur à l'autre.*

Sur le graphique IV reproduit ci-dessus, p. 99, les courbes des concentrations de la sulfamide totale et libre dans les urines, qui, au début, s'écartent un peu l'une de l'autre, restent pendant quelques jours équidistants, puis se rapprochent ensuite insensiblement.

Par conséquent, l'intervalle qui les sépare, représentant le taux de la sulfamide conjuguée, augmente dans une première période, reste stationnaire pendant une deuxième phase, puis baisse ensuite d'une manière permanente.

D'autre part, les deux courbes (totale et libre) demeurent constamment voisines, se rapprochant de façon insensible au lieu de s'écarter assez rapidement, vers la fin de l'élimination, comme cela se produit généralement avec les autres corps sulfamidés. Elles rejoignent ensemble ou presque la ligne des abscisses. A aucun moment par conséquent la sulfamide conjuguée n'est révélée seule par le graphique. Le fait mérite qu'on y insiste, car il vient à l'encontre des constatations auxquelles on aboutit avec les autres composés sulfamidés, notamment avec le 1162 F. et le 693 M. B.

Le rapport $\frac{\text{sulfamide libre}}{\text{sulfamide totale}}$ est assez variable. Il oscille le plus souvent de 2 à 6, mais les chiffres de 7,10 et même 19 peuvent également s'y rencontrer. Il diminue généralement vers la fin de l'élimination, *mais reste toujours supérieur à 1.*

4^e *Etude de la sulfamidémie.* — Elle est d'emblée assez élevée. Dès le premier jour du traitement on constate des taux sulfamidémiques totaux aux environs de 100 milligrammes pour 1000 cm³. Très fréquemment ces taux s'élèvent pendant les deux ou trois premiers jours et atteignent facilement 125 à 150 milligrammes pour 1000 cm³.

Puis la sulfamidémie reste en plateau pendant la durée du traitement avec toutefois des oscillations journalières souvent assez importantes. Dès l'arrêt de la thérapeutique, le taux sanguin de la sulfamide baisse très rapidement.

Chez deux de nos malades, le lendemain de la fin du traitement, on ne retrouve plus dans le sang que des traces de sulfamide. (Tableaux XXXII et XXXV.).

Chez d'autres, cette baisse est un peu moins rapide, mais de toutes façons, le troisième jour, le sang ne contient plus que des traces.

Différentes constatations découlent de ces expériences :

a) *Les taux de la sulfamidémie sont plus élevés avec le 2254 R. P. qu'avec les autres composés sulfamidés administrés aux mêmes doses.*

b) *D'autre part les divers accidents provoqués parfois par ces taux élevés ne se sont jamais produits avec le 2254 R. P.*

c) *La rapidité d'élimination du 2254 est grande. Trois jours après la fin d'un traitement de 10 jours chez des sujets ayant reçu des doses totales de 60 à 80 grammes de 2254 R. P. on ne retrouve plus que des traces de sulfamide dans le sang.*

d) *La sulfamido-conjugaison sanguine est peu importante et ne tend pas à augmenter vers la fin du traitement.* Nous retrouvons dans le sang les phénomènes qui nous avaient déjà frappé lorsque nous avons étudié la sulfamidurie et sur lesquels nous avons longuement insisté.

5° *Etude de la sulfamidomyélie.* — Nous avons exposé plus haut l'intérêt que note maître, le professeur JANBON, attache à la sulfamidomyélie. Nous avons précisé que son taux indique dans une certaine mesure le degré de fixation ou rétention tissulaire du produit. Nous disons dans une certaine mesure parce que, au cours d'une ponction sternale, une certaine quantité de sang accompagne inévitablement le prélèvement de moelle sternale. De ce fait, le résultat du dosage correspond en réalité à une sorte de moyenne entre la sulfamidémie et le taux de la sulfamide contenue dans le tissu réticulo-endothélial. A ce point de vue nos sujets se comportent dans l'ensemble de deux façons différentes :

— Dans les dosages pratiqués les premiers jours du traitement, les uns ont une sulfamidomyélie inférieure ou égale à la sulfamidémie (Tableaux XXVIII, XXX, XXXI, XXXII). Puis, au cours des dosages effectués les jours suivants, au fur et à mesure que le traitement se prolonge, leur sulfamidomyélie croît par rapport à la sulfamidémie et la dépasse,

— Chez les autres sujets, la sulfamidomyélie est d'emblée supérieure à la sulfamidémie et le reste jusqu'à la fin de l'élimination (tableaux XXVI, XXXIV, XXXV).

Nous en déduisons que chez certains sujets, les tissus ne fixent pas de sulfamide pendant les premiers jours. Cette rétention ou fixation ne s'effectue qu'après un certain délai. Chez d'autres, au contraire, la rétention est immédiate et persistante.

L'importance de cette rétention est donc très variable suivant les sujets. Si elle est à peine marquée chez certains (tableaux XXVI, XXXII), elle apparaît beaucoup plus importante chez d'autres. Par exemple notre observation B. . . ., tableau XXXV montre le 28 février une sulfamidomyélie de 240 et 200 contre une sulfamidémie de 140 et 125.

D'autre part le rapport $\frac{\text{sulfamide libre}}{\text{sulfamide conjuguée}}$ est souvent plus bas dans la moelle que dans le sang.

Les chiffres suivants, prélevés dans quatre de nos observations, le prouvent en l'occurrence (T. p. 104).

Le taux de la sulfamide libre dans la moelle, numérateur du rapport établi, étant égal ou supérieur à celui du sang, le taux de la sulfamide conjuguée, qui forme le dénominateur, est plus élevé dans la plupart des cas, comme le montre la lecture des tableaux.

La rétention tissulaire révélée par la sulfamidomyélie semble donc se produire sous la forme de *sulfamide conjuguée* (ce fait sera confirmé par une observation publiée plus loin).

Comment convient-il d'interpréter ces faits ? — Nous y trouvons l'occasion d'une constatation et celle d'un problème à résoudre.

Rapport : $\frac{\text{sulfamide libre}}{\text{sulfamide conjuguée}}$

	Dans la moelle	Dans le sang
T. XXXV	1 ^{er} jour..... 4.5	 5
	3 ^{me} jour..... 3	 5
	7 ^{me} jour..... 5	 8.3
T. XXVI	1 ^{er} jour..... 2.1	 3
	3 ^{me} jour..... 2	 4
	10 ^{me} jour..... 7.3	 2.6
T. XXX	2 ^{me} jour..... 2.6	 8.3
	5 ^{me} jour..... 3	 2.6
T. XXXII	1 ^{er} jour 5	 9
	4 ^{me} jour..... 3	 3
T. XXXI	2 ^{me} jour..... 3.6	 1 8
	5 ^{me} jour..... 2.6	 4
	8 ^{me} jour..... 4	 4

1° L'acétylation semble plus marquée dans les tissus que dans le sang.

2° *La rétention tissulaire fréquemment constatée est-elle réversible ou bien définitive ?*

Autrement dit, y a-t-il *phénomène de blocage ou de fixation tissulaire définitive* ou ces deux phénomènes *simultanés* ?

Ce sont les divers aspects de la question que nous allons successivement envisager.

Pour affirmer qu'il y a blocage, il faut, par définition, plusieurs conditions qui sont les suivantes :

a) un taux sanguin brusquement abaissé par rapport aux dosages précédents et que n'explique pas un changement dans la posologie du traitement ;

b) une sulfamidomyélie largement supérieure à la sulfamidémie ;

c) une sulfamidurie nettement insuffisante par rapport aux doses administrées et inférieure aux quantités éliminées les jours précédents ;

d) une épreuve positive de déblocage au Rouge congo ou Rose bengale.

L'examen du bilan sulfamidé de notre observation H... (tableau XXXIII) fait ressortir au quatrième jour du traitement une sulfamidomyélie près de quatre fois supérieure à la sulfamidémie (190 contre 50). Le lendemain, sans intervention de notre part, le taux sanguin en sulfamide était remonté à 110, et deux jours plus tard la sulfamidomyélie était tombée à 160.

Ces phénomènes n'ont pas eu de répercussion au point de vue urinaire ; nous pouvons néanmoins penser, malgré l'absence du test urinaire, qu'au moment précis où nous avons pratiqué les prélèvements de sang et de moelle, il existait un certain phénomène de blocage. Celui-ci a pu être de très courte durée et n'avoir aucune répercussion sur *une sulfamidurie dosée sur des urines de vingt-quatre heures*.

Dans ce cas le « déblocage » a eu lieu *spontanément*, sans injection d'aucune sorte.

Un fait à peu près similaire ressort de notre observation Ba... (tableau XXXV).

Le 28 février est constatée une sulfamidomyélie de 240 contre une sulfamidémie de 140, et le lendemain le sujet élimine 8 gr. 1 de sulfamide totale dans ses urines, alors que les jours précédents cette élimination oscillait entre 2 et 6 grammes.

Dans l'observation Ca... (tableau XXXIV) on relève le 27 mars une élimination urinaire de sulfamide de

0 gr. 660 contre 2 gr. 4 la veille. Un taux sanguin de 350 et une sulfamidomyélie de 360 milligrammes pour 1000 cm³. Une injection de Rose bengale est effectuée à 11 heures du matin.

Le lendemain matin les taux n'étaient plus que de 12 milligrammes pour le sang et de 50 pour la moelle, tandis que le sujet avait éliminé en vingt-quatre heures 4 gr. 340 de sulfamide.

En dehors de ces remarques, des tentatives de déblocage ont été effectuées chez deux de nos sujets, une semaine après la fin de leur traitement, alors que l'élimination sulfamidurique était complètement arrêtée.

Il s'agit de H... (tableau XXXII) dont le taux d'élimination était de 36,2 p. 100 et de Bo... (tableau XXXV). Après l'injection, des traces de sulfamide ont réapparu dans les urines pendant deux jours.

Il semble découler de ces observations que le phénomène de blocage peut se produire parfois avec le 2254 R. P. Le déblocage « spontané » a été constaté. A la fin du traitement, des traces de sulfamide réapparaissent dans les urines après injection de Rose bengale, alors qu'elles avaient totalement disparu. Mais ces faits sont loin d'expliquer les quantités de sulfamide « perdue » et que les dosages ne peuvent déceler.

3° *La fixation tissulaire* fournit peut-être à cette question une réponse judicieuse. Les taux élevés de sulfamidomyélie constatés en dehors de tout phénomène de blocage démontrent l'existence de la fixation tissulaire.

Une autre observation ci-après relatée vient donner à cette théorie une force nouvelle [25].

M^{me} L..., atteinte d'une fièvre typhoïde grave, est soumise au 2254 R. P. Elle reçoit le 25 octobre 12 gram-

mes, le 26 octobre 12 grammes, le 27 octobre 4 gr. 50 ; soit au total une dose de 28 gr. 50. Le traitement est alors suspendu par suite d'un accident hypoglycémique provoqué par le dérivé sulfamidothiodiazolé. On en trouvera la description détaillée dans la thèse de J. SCHAAP [34].

Exitus dix jours après l'arrêt du traitement. L'autopsie pratiquée le lendemain du décès, soit onze jours après la dernière absorption de 2254 R. P., a permis de doser la sulfamide dans les tissus (1). En voici les résultats :

Foie.	500 mgr. p. 1000
Rate.	500 —
Poumons.	50 —
Capsules surrénales. .	200 —
Couches optiques. . .	600 —
Substance blanche. . .	500 —
Cervelet.	400 —

Ces dosages n'ont révélé que de la *sulfamide conjuguée*.

Ainsi donc, chez cette malade, onze jours après la fin du traitement, il subsistait des taux très importants de sulfamide fixée dans les tissus.

Cet ensemble de constatations concordantes permet de déduire une règle générale : *une partie sans doute importante de la sulfamide absorbée est fixée dans les tissus*.

Notre maître le professeur JANBON l'a déjà affirmé à maintes reprises [22 à 26]. Cette expérience confirme pleinement son opinion.

(1) Ces dosages ont été pratiqués au laboratoire de chimie biologique de l'Hôpital Saint-Elói par le docteur P. LAZERGES.

6° *Etude de la sulfamidorachie.* — Elle a été pratiquée chez un de nos malades atteint d'une méningite cérébro-spinale et traité par le 2254 R. P. (observation Ag..., tableau XXVII).

Un certain retard de la diffusion sulfamidée dans le L. C. R. est constaté dès le premier jour. Alors que la sulfamidémie atteint un taux de 60 milligrammes pour 1000 on ne trouve encore que des traces de sulfamide dans le L. C. R.

D'autre part, la sulfamidorachie ne dépasse pas le $1/5$ de la sulfamidémie. Malgré des doses importantes de 2254 R. P., 12 grammes le premier jour, 10 grammes le second et 8 grammes les jours suivants, la sulfamidorachie n'a pas dépassé 22 milligrammes pour 1000 cm^3 , et le quatrième jour elle n'était que de 18 milligrammes. Peut-être une barrière hémoméningée très importante pour le 2254 R. P. existait-elle chez ce malade.

Au cours d'une autre observation (C..., tableau XXXIV), une ponction lombaire pratiquée le 27 mars au troisième jour du traitement, a révélé une sulfamidorachie de 180 milligrammes pour 1000 de sulfamide totale dont 130 pour la seule sulfamide libre, soit un taux un peu inférieur à la moitié de la sulfamidémie existant au même moment.

De cette observation, unique en la matière, nous ne voulons tirer aucune conclusion définitive.

V. — CONCLUSIONS

L'étude de l'administration à doses continues du 2254 R. P. permet de dégager les constatations suivantes :

1° *Le taux d'élimination urinaire est variable, cette élimination cesse rapidement après la fin du traitement.*

2° *L'acétylation (jugée d'après le taux de sulfamide conjuguée trouvé dans les urines) est peu marquée.*

3° *Les taux sanguins obtenus sont très élevés, 100 à 150 milligrammes pour 1000 en moyenne.*

4° *Dans le cas où elle a été recherchée, la fixation tissulaire est un phénomène qui s'est révélé constant.*

Ces faits peuvent être rapprochés des remarques formulées par VON KENNEL et KIMMIG à propos de dérivés thiodiazolés voisins du 2254 R. P. [35]. Ces auteurs, étudiant l'action du V K 58 (para-amino-benzène-sulfamido-isobutyl-thiodiazol) et du V K 55 (2300 R. P. ou dérivé éthylé thiodiazolé) indiquent que l'acétylation de ces corps est minime et que le taux sanguin obtenu atteint des valeurs jamais approchées par d'autres sulfamides (140 milligrammes pour le V K 58, 190 et même 230 milligrammes pour le V K 55).

CHAPITRE V

Influence du 2254 R. P. sur la glycémie

Comme toute thérapeutique active, la sulfamidothérapie peut déclencher des accidents bien connus. Ce sont :

- *des accidents généraux* (céphalée, asthme, somnolence, étourdissements, troubles neuro-végétatifs divers, fièvre, cyanose) ;
- *des accidents digestifs* ;
- *des accidents sanguins* (anémie, syndrome agranulocytaire) ;
- *des accidents cutanés* (érythème du neuvième jour) ;
- *des accidents nerveux* ;
- *enfin des accidents rénaux* (hématurie, calculs par précipitation).

Nous n'en avons rencontré aucun au cours de nos différents essais en dehors d'une poussée thermique observée sur deux sujets et que nous avons relatée en bonne place.

Mais l'administration de 2254 R. P. à hautes doses continues provoque chez certains malades d'autres accidents sérieux, d'un caractère assez particulier, et non

encore signalés jusqu'à ce jour. Nous n'en décrivons pas ici les manifestations. Ils font l'objet de la majeure partie d'une thèse inspirée par notre maître le professeur JANBON [34]. Disons simplement que leur tableau clinique réalise un coma typique *d'hypoglycémie*. Il nous a donc paru intéressant d'étudier les modifications de la glycémie en fonction d'une absorption de 2254 R. P.

A cet effet, nous avons effectué deux séries d'expériences : l'action d'une dose unique de 2254 R. P. (3 et 4 grammes) sur la glycémie (1) a été recherchée sur dix sujets. Nous avons effectué la même étude chez des malades soumis à un traitement continu par le 2254 R. P.

I. --- Variation de la glycémie en fonction d'une dose unique de 2254 R. P.

A. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Nos expériences ont porté sur les dix sujets dont les réactions sont consignées dans les tableaux numérotés de XVI à XXV inclus (2). Cinq d'entre eux ont reçu 3 grammes de 2254 R. P. (tableaux XVI à XX inclus). Les cinq autres ont absorbé une dose unique de 4 grammes (tableaux XXI à XXV inclus). Avant toute administration de produit, nous avons pratiqué une glycémie sur les sujets à jeun. Nous leur avons ensuite administré une dose respective de 2254 R. P. et, trois heures après, nous avons pratiqué un prélèvement sanguin dans lequel nous

(1) Les glycémies ont été dosées par la méthode chimique de BAUDOUIN et LEWIS.

(2) Voir tableaux pages 67 à 71.

avons recherché concurremment la sulfamidémie et le sucre.

Enfin une dernière glycémie a été pratiquée sur les sujets à jeun, vingt-quatre heures après la prise du médicament.

B. — CONSTATATIONS GÉNÉRALES

Les résultats obtenus sont les suivants : les glycémies de trois sujets n'ont subi que peu de variations (tableaux XX, XXII, XXV).

Par contre, chez les sept autres, *une baisse notable a été constatée à la troisième heure*, c'est-à-dire au moment où la sulfamidémie atteint son taux maximum. Cet abaissement, qui est en moyenne de 0,20 à 0,25, atteint chez les sujets XVII et XIX le chiffre de 0,50.

Vingt-quatre heures plus tard, les variations constatées chez ces sept sujets ont évolué en deux sens opposés. Chez quatre d'entre eux, la glycémie a augmenté, pour, dans deux cas (tableaux XVI et XVIII), atteindre son taux initial. Chez les trois autres, elle a continué à baisser légèrement ou s'est maintenue au même taux.

Les deux sujets dont à la vingt-quatrième heure la glycémie a rejoint son taux initial, sont justement ceux chez qui la sulfamidémie est, au même instant, la plus basse (tableaux XVI et XVIII).

Par contre chez les sujets XXIII et XXIV, dont la glycémie a continué à baisser, on relève une sulfamidémie de 45 milligrammes p. 1000 à la vingt-quatrième heure.

CONCLUSIONS :

1° L'administration d'une dose unique de 2254 R. P. paraît avoir, dans sept cas sur dix, une influence nette sur la glycémie.

2° Cette influence est une **hypoglycémie** provoquée dès la troisième heure après la prise du médicament.

3° Cette hypoglycémie est notable. La baisse est de l'ordre de 0,20 à 0,25 (dans deux cas 0,50).

4° Elle tend parfois à disparaître vingt-quatre heures plus tard. Lorsqu'elle persiste, il semble que ce soit sur des sujets présentant encore un taux notable de sulfamide dans le sang.

5° Tout se passe donc comme s'il existait un parallélisme étroit entre l'hypoglycémie et la sulfamidémie.

II. --- Variation de la glycémie en fonction d'une administration de 2254 R. P. à doses continues

Nous n'avons pas pu suivre la glycémie de tous les malades soumis à cette thérapeutique ; certains d'entre eux ayant été traités avant que ce soient produits les premiers accidents d'hypoglycémie, nous n'avions pas encore de raison pour procéder à des recherches à cet égard. Nous n'avons donc suivi que les glycémies de trois malades (tableaux XXX, XXI et XXXIII).

Chez notre observation H... (tableau XXXIII), il a été administré une dose quotidienne de sucre indiquée sur

le tableau (cette méthode a été essayée en vue d'éviter tout accident d'hypoglycémie tout en continuant à administrer le 2254 R. P. à doses utiles).

Chez les deux autres malades qui n'ont pas été soumis à ce traitement complémentaire par le sucre, des taux de glycémie très bas ont été relevés. Chez Tur... (tableau XXXI) la glycémie est à 0,70 le quatrième jour du traitement, puis elle tombe à 0,41 le huitième jour et s'élève ensuite à 0,93 après la fin du traitement.

Il en est de même chez M... (tableau XXX). De 0,60 le quatrième jour de son traitement, la glycémie s'abaisse jusqu'à 0,45 le cinquième jour pour remonter à 1,29 le lendemain de la fin du traitement. Signalons qu'un déblocage a été tenté chez ce malade le jour de l'arrêt du traitement.

La courbe de glycémie de H... (tableau XXXIII) est intéressante à considérer *malgré les quantités de 100 grammes de sucre administrées quotidiennement à cette malade.*

La glycémie s'abaisse régulièrement pendant les trois premiers jours de 1,05 jusqu'à 0,61, cependant que la sulfamidémie s'élève au taux de 175 milligrammes pour 1000 cm³. Il se produit ensuite diverses oscillations glycémiques jusqu'à la fin du traitement. Dans l'ensemble l'hypoglycémie reste néanmoins proportionnelle à la *sulfamidémie*. Ces faits sont troublants et nous donnent à penser que le sulfamidothiodiazol étudié possède une **propriété hypoglycémiante**.

Toutefois, cette hypoglycémie n'est pas régulièrement constatée. Chez certains malades soumis à des doses très importantes de 2254 R. P., aucun trouble clinique ne s'est présenté et leur courbe de glycémie n'a pas été influencée.

Quant à la pathogénie exacte de ces phénomènes, nous en sommes réduits à formuler des hypothèses. Peut-être un facteur hépatique intervient-il ? Nous avons vu dans l'observation La... que le foie contenait à l'autopsie une grande quantité de sulfamide conjuguée fixée. Sachant que le soufre facilite la fixation du glycogène dans le foie, on peut se demander si le 2254 R. P. qui, dans sa formule, en présente deux molécules, n'agit pas dans ce sens. Toutefois, le 2090 R. P., dont la formule contient le même nombre de molécules de soufre, n'a jamais provoqué ces phénomènes.

Peut-être un facteur surrénalien est-il en causé par intoxication et arrêt de la sécrétion adrénalinique ? L'absence des modifications de la tension artérielle au cours des accidents ne semble pas permettre d'envisager cette hypothèse.

Peut-être enfin faut-il faire intervenir une action centrale directe.

Nous ne pourrions conclure que lorsque des recherches plus précises auront été réalisées. M. le professeur HÉDON et M. le docteur LOUBATIÈRES ont bien voulu entreprendre une expérimentation du 2254 R. P. sur le chien. Leurs expériences sont actuellement en cours (1). Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de nos vifs remerciement pour la part active qu'ils prennent à nos recherches.

Néanmoins, de cette étude générale sur l'action hypoglycémiant du 2254 R. P., il semble que les faits suivants puissent être retenus :

(1) Une première expérience faite par ces auteurs confirme pleinement l'action hypoglycémiant du 2254 R. P. Cinq heures après une ingestion de 4 grammes de ce produit, un chien de 15 kgr. 800 a présenté une baisse notable du sucre sanguin : sa glycémie est passée de 0,90 pour 1000 à 0,52 pour 1000.

1° *Dans un certain nombre de cas l'administration d'une dose continue de 2254 R. P. provoque une hypoglycémie.*

2° *Celle-ci peut être à l'origine d'accidents graves.*

3° *Elle semble évoluer parallèlement à la sulfamidémie.*

CHAPITRE VI

Influence du 2254 R. P. sur le chimisme des urines

(Phosphaturie et acidité urinaire)

A. — PHOSPHATURIE CONSÉCUTIVE A L'ADMINISTRATION DU 2254 R. P.

Un fait semble lié d'une manière assez étroite à l'administration du 2254 R. P.

Au cours de nos diverses séries d'expériences pratiquées avec une dose unique de ce produit, nous avons remarqué que certaines urines prélevées étaient nettement troubles.

C'est en général vers la deuxième ou troisième heure après l'absorption que les urines de quelques sujets, restées d'une limpidité parfaite lors des précédents prélèvements, prennent d'une miction à l'autre une apparence extrêmement trouble, parfois même l'aspect d'une véritable purée.

Ce phénomène persiste deux à trois heures, puis disparaît définitivement.

Il a été constaté dans 50 p. 100 de nos expériences à dose unique.

L'analyse chimique des urines suspectes a révélé qu'il s'agissait d'une très importante *phosphaturie*.

Des faits semblables ont été observés chez les malades traités par le 2254 R. P. De très grosses décharges phosphaturiques ont été notées, souvent le premier jour du traitement, parfois seulement après deux ou trois jours. Elles n'ont pas persisté plus de deux ou trois jours.

Il semble donc que le 2254 R. P. puisse, dans la moitié des cas, déclencher une importante phosphaturie.

B. — ACIDITÉ DES URINES

Un autre fait constant a été noté : *la très grande acidité des urines*. L'explication semble liée aux propriétés physico-chimiques des sulfamidothiodiazols ; ceux-ci, comme l'a fait remarquer MAYER [31], sont des corps très acides, bien plus que les autres composés sulfamidés, et cette grande acidité entraîne probablement celle de l'urine.

CHAPITRE VII

Comparaisons entre le comportement général du 2254 R. P. et des autres composés sulfamidés couramment utilisés en thérapeutique. (1162 F, 693 M. B., 2090 R. P.)

Il nous a paru intéressant d'établir une comparaison entre le comportement général du 2254 R. P. et celui des principaux sulfamidés étudiés jusqu'à ce jour. Nous n'aurons en vue parmi ceux-ci que le 1162 F. (para-amino-benzène-sulfamide), le 693 M. B. (sulfamidopyridine) et le 2090 R. P. (sulfamidothiazol).

De nombreux travaux ont été effectués sur l'élimination des sulfamides administrées à dose unique de 1, 2 et 3 gr. Notamment DUREL, DUBOST et M^{lle} ALLINNE [9] ont étudié le comportement du 693 M. B. ainsi administré, puis absorbé à doses continues. Il nous semble néanmoins dangereux dans une certaine mesure d'effectuer une étude comparative approfondie entre leurs travaux et les nôtres. Les conditions respectives d'expérience ne sont pas les mêmes. Or les pourcentages obtenus, et dont on a tendance à généraliser abusi-

vement la signification, valent seulement pour les circonstances exactes et précises dans lesquelles ils ont été obtenus. C'est ainsi qu'employant comme méthode de dosage celle de PAGET, nous avons utilisé la coloration au thymol, alors que DUBOST et M^{lle} ALLINNE employaient le sulfamate d'ammonium.

Pour faire œuvre utile, nous comparerons les résultats de nos expériences à dose unique avec les travaux du professeur CRISTOL et de ses collaborateurs relatés dans la thèse de son élève LIGNON [28]. Ceux-ci ont en effet étudié l'élimination du 1162 F., du 2090 R.-P. et du 693 M. B. administrés à la dose de 1 gramme chez des sujets sains. Leurs techniques de dosage et de prélèvements ont été les mêmes que les nôtres.

D'autre part, nous avons nous-même administré à un certain nombre de sujets une dose unique de 3 grammes de 1162 F. ou de 2090 R. P.

I. — *COMPARAISON ENTRE L'ÉLIMINATION DU 2254 R. P. ET DES AUTRES COMPOSÉS SULFAMIDÉS (1162 F., 693 M. B., ET 2090 R. P.) À LA SUITE D'UNE ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE DE 1 GRAMME.*

a) *Quantité totale éliminée.* — Pour le 2254 R. P., elle est d'environ 56 p. 100. Ce taux est nettement inférieur à celui trouvé pour cette dose par LIGNON [28] avec les autres produits.

Ces chiffres sont les suivants :

pour le 693 M. B.	70 à 80 p. 100
pour le 1162 F.	73 à 89 p. 100
pour le 2090 R. P.	71 à 88 p. 100

b) *Durée de l'élimination.* — Pour le 2254 R. P. elle est d'un minimum de quatre à cinq jours (trois jours de sulfamidurie dosable et deux jours de traces). Pour les autres sulfamides les auteurs cités trouvent une durée totale d'élimination de quarante-huit heures.

c) *Modalités de l'élimination sulfamidurique.* — La concentration maxima a lieu à la sixième heure pour le 2254 R. P. et vers la deuxième ou troisième heure pour les autres produits. En ce qui les concerne également, du début à la fin de l'expérience, le pourcentage de sulfamide conjuguée ne cesse de croître par rapport à la sulfamide totale; tandis qu'il augmente d'une façon régulière. A la fin de l'expérience la sulfamide conjuguée représente 75 p. 100 de la sulfamide totale éliminée pour le 693 M. B., et 100 p. 100 pour le 1162 F. ainsi que pour le 2090 R. P. (1). Il n'en est rien pour le 2254 R. P. Nous avons déjà insisté sur cette particularité. Dans les urines la sulfamide conjuguée atteint son taux maximum vers la sixième heure, elle représente alors à peu près un tiers de la sulfamide totale éliminée de 2254 R. P. Puis cette proportion ne cesse de décroître jusqu'à la fin de l'élimination.

d) *Sulfamidémie.* — Les différences sont ici très accentuées. Avec un gramme de 2254 R. P. le taux sanguin croît pendant les premières heures pour aboutir au bout de deux heures et demie à des taux variant aux environs de 60 à 70 milligrammes pour 1000.

Avec les autres composés sulfamidés :

(1) Ces faits ne concordent pas avec les travaux précédemment effectués par CÉLICE [3 et 4], cet auteur insiste sur le peu d'importance de la sulfamido-conjugaison avec le 2090 R. P.

1^o le maximum est atteint au bout d'une heure et demie ;

2^o le taux maximum est de 30 milligrammes pour 1000 et seul le 2090 R. P. donne un chiffre aussi élevé.

CONCLUSIONS.

De cette comparaison se dégagent les conclusions suivantes :

1^o le 2254 R. P. administré à la dose unique de 1 gramme présente une durée d'élimination nettement supérieure à celle du 1162 F., du 693 M. B. et du 2090 R. P. ;

2^o la sulfamide conjuguée retrouvée dans les urines est bien moins importante avec le 2254 R. P. et sa courbe est différente de celle des trois autres produits considérés (en particulier le rapport de la sulfamide conjuguée à la sulfamide libre tend à diminuer vers la fin de l'élimination) ;

3^o la *sulfamidémie* obtenue avec le 2254 R. P. est double et parfois triple de celle obtenue avec le 693 M. B. Elle atteint son taux maximum deux heures et demie après l'absorption, soit une heure plus tard.

II. — COMPARAISON ENTRE L'ÉLIMINATION D'UNE DOSE UNIQUE DE 3 GRAMMES DE 2254 R. P. ET D'UNE MÊME DOSE DE SULFAMIDOTHIAZOL, DE PARA-AMINO-BENZÈNE-SULFAMIDE ET DE SULFAPYRIDINE.

Les expériences faites par DUREL et M^{lle} ALLINNÉ en 1939 [9] sur l'élimination d'une dose unique de 3 gram-

mes de 693 avaient déjà révélé qu'au bout de quarante-huit heures l'élimination était terminée et représentait 45 à 62 p. 100 de la dose administrée.

A. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Nous avons nous-même soumis quelques sujets à l'administration de 1162 F. et de 2090 R. P.

Ces expériences, réalisées avec une dose unique de 3 grammes, ont été effectuées dans des conditions absolument identiques à celles que nous avons décrites pour le 2254 R. P.

Trois sujets (deux porteurs de germes sains de bacilles diphtériques et un convalescent d'oreillons) ont été soumis à une dose unique de 1162 F.

Trois autres (un convalescent d'oreillons et deux porteurs de germes sains de bacilles diphtériques) ont reçu 3 grammes de 2090 R. P.

B. — TABLEAUX SYNOPTIQUES

Tableaux XXXVI, XXXVII, XXXVIII, XXXIX, XL, XLI

TABLEAU XXXVI

Dose unique de 3 grammes de 2090 R. P.

PRELEVEMENTS		GLYCEMIE	SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	H ^{res}		Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
						Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
			S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale
21-5	..	0.87							
	1 ^{re}		..	..	40	900	800	0.036	
	2 ^e 1/2	1.02	50	50					
	3 ^e		..	..	90	2750	2250	0.247	
	5 ^e		..	..	130	1750	1250	0.227	
	7 ^e		..	..	175	1400	1000	0.245	
	9 ^e		..	..	90	1750	1250	0.167	
22-5	..	1.07	20	20	1000	450	300	0.450	1.372
23-5	..		..	..	1050	120	60	0.126	1.498
24-5	.		..	..	1750	25	traces	0.043	1.541
25-5	..		..	..	1000	traces	traces		
26-5	..		..	..	900	traces	traces		
27-5	..		..	..		traces	0		
28 5	..		..	..		0	0		<u>1.541</u>

Taux d'élimination : 51.3 o/o

TABLEAU XXXVII

Dose unique de 3 grammes de 2090 R. P.

PRELEVEMENTS		GLYCEMIE	SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	H ^{res}		Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
						Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
			S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale
21-5	..	0.80							
	1 ^{re}		..	..	5	traces	traces		
	2 ^e 1/2	1	traces	traces					
	3 ^e		..	..	130	280	250	0.036	
	5 ^e		..	..	115	2750	2000	0.315	
	7 ^e		..	..	165	2100	1600	0.346	
	9 ^e		..	..	90	1250	900	0.102	
22-5	..	1.75	0	0	1200	360	200	0.432	1.231
23-5	..		..	..	1650	100	60	0.165	1.396
24-5	..		..	..	1250	30	traces	0.037	1.433
25-5	..		..	..	1300	traces	traces		
26-5	..		..	..	1250	traces	traces		
27-5	..		..	..		traces	0		
28-5	..		.	..		0	0		<u>1.433</u>

Taux d'élimination : 47.7 o/o

TABLEAU XXXVIII

Dose unique de 3 grammes de 2090 R. P.

PRELEVEMENTS		GLYCEMIE	SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Hres		Taux en mmgr pour 1000 cm³		Volume des urines (en cm³)	SULFAMIDURIE			
						Taux p. 1000 cm³ (en milligrés)		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
			S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par prélèvement	Totale
21-5	..	1.01							
	1 ^{re}	...	..	..	100	400	400	0.040	
	2 ^e 1/2	0.99	25	25					
	3 ^e		..	..	175	1100	1000	0.192	
	5 ^e		..	.	105	1400	1250	0.147	
	7 ^e		..	..	165	900	600	0.167	
	9 ^e		..	..	100	900	500	0.090	
22-5	..	1.01	traces	traces	650	450	220	0.292	0.928
23-5	..		..	..	1300	180	100	0.234	1.162
24-5	..		..	..	1400	25	traces		1.308
25-5	..		..	..	2000	traces	traces		
26-5	.		..	..	1100	traces	traces		
27-5	..		..	..		traces	0		
28-5	.		..	..		0	0		<u>1.308</u>

Taux d'élimination : 43.6 o/o

TABLEAU XXXIX

Dose unique de 3 grammes de 1162 F.

PRELEVEMENTS		GLYCEMIE	SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	Hres		Taux en mmgr. pour 4000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
						Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
			S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale
21-5	..	0.88							
	1 ^{re}	...	..	..	200	400	300	0.080	
	2 ^e 1/2	0.79	40	36					
	3 ^e	...	..	..	190	1000	600	0.190	
	5 ^e		.	..	170	1000	600	0.170	
	7 ^e		..	..	105	1100	500	0.115	
	9 ^e	...	..	..	150	900	350	0.135	
22-5	..	0.89	traces	tr. lég.	800	550	240	0.440	
23-5	..		..	..	1000	300	90	0.300	1.430
24-5	..		..	..	1050	85	20	0.089	1.519
25-5	..		..	..	1400	35	traces		
26-5	..		..	..	1350	traces	traces		
27-5	..		..	..		traces	0		
28-5	..		..	..		0	0		<u>1.519</u>

Taux d'élimination : 50.6 o/o

TABLEAU XL

Dose unique de 3 grammes de 1162 F.

PRÉLEVEMENTS		GLYCEMIE	SULFA-MIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE					
Jour	Hres		Taux en mmgr. pour 1000 cm³		Volume des urines (en cm³)	SULFAMIDURIE				
						Taux p. 1000 cm³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminé (en grammes de sulfamide totale)		
			S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale	
21-5	..	1.10								
	1 ^{er}		..	..	275	240	150	0.066		
	2 ^e 1/2	0.97	40	36						
	3 ^e		..	.	210	900	600	0.189		
	5 ^e		..	..	235	1200	600	0.316		
	7 ^e		..	..	155	1100	500	0.170		
	9 ^e		..	..	150	1000	250	0.150		
22-5	..	1.03	traces	tr. lég.	450	560	100	0.252		
23-5	..		..	..	850	225	45	0.196	1.33	
24-5	..		..	..	1100	45	traces			
25-5	..		..	..	1500	traces	traces			
26-5	..		..	..	1850	traces	0			
27-5	..		..	..		traces	0			
28-5	..		..	..		0	0		1.33	

Taux d'élimination : 44.6 o/o

TABLEAU XLI

Dose unique de 3 grammes de 1162 F.

PRELEVEMENTS		GLYCEMIE	SULFAMIDEMIE		ÉLIMINATION URINAIRE				
Jour	H ^{res}		Taux en mmgr. pour 1000 cm ³		Volume des urines (en cm ³)	SULFAMIDURIE			
						Taux p. 1000 cm ³ (en milligr ^{es})		Quantité éliminée (en grammes de sulfamide totale)	
			S. totale	S. libre		S. totale	S. libre	Par pré- lèvement	Totale
21-5		1.07							
	1 ^e		..	..	200	180	70	0.016	
	2 ^e 1/2	0.90	36	36					
	3 ^e		..	..	450	100	80	0.045	
	5 ^e		..	..	130	1500	900	0.195	
	7 ^e		..	..	160	1500	750	0.240	
	9 ^e				170	1000	500	0.170	
22-5	..	0.95	traces	tr. lég.	750	800	375	0.600	
23-5	..		..	..	2150	250	75	0.537	1.803
24-5	..		..	..	2350	35	10	0.082	1.885
25-5	..		..	..	2500	traces	traces		
26-5	..		..	..	1750	traces	0		
27-5	..		..	..		traces	0		
28-5	..		..	..		0	0		<u>1.885</u>

Taux d'élimination : 62.8 o/o

C. — CONSTATATIONS GÉNÉRALES

1^o *Taux maximum d'élimination.* — Il oscille pour le 1162 F. entre 44,6 p. 100 et 62,8 p. 100, et pour le 2090 entre 43 et 51 p. 100. Pour le 2254 R. P. ce taux oscillait aux environs de 51 p. 100. Il n'y a donc pas de différence apparente entre l'élimination urinaire totale de ces trois produits.

2^o *Durée de l'élimination.* — Elle est en tous points comparable à celle du 2254 R. P. La vitesse d'élimination urinaire apparaît tout à fait similaire pour ces divers produits.

3^o *Etude de la sulfamido-conjugaison.* — Par contre, comme nous l'avons déjà affirmé à plusieurs reprises, la conjugaison de ces produits s'avère essentiellement différente : faible dans les premières heures, la conjugaison du 1162 F. ne cesse d'augmenter avec régularité, de telle sorte que, dès la septième heure, le taux de la sulfamide conjuguée dépasse nettement celui de la sulfamide libre. La sulfamide conjuguée subsiste seule en fin d'élimination.

Il en est de même du 2090 R. P., mais à un degré beaucoup moins prononcé. C'est seulement en fin d'élimination, vers le quatrième jour, que la sulfamido-conjugaison devient d'une grande importance. Jusqu'à ce moment, le taux de la sulfamide conjuguée reste toujours inférieur à celui de la sulfamide libre.

4^o *Du rapport sulfamidurique.* — La comparaison des rapports $\frac{\text{sulfamide libre}}{\text{sulfamide conjuguée}}$ consignée sur le tableau

ci-dessus pour le 2254 R. P., le 2090 R. P. et le 1162 F., confirme ce qui précède et permet de constater :

Pour le 2254 R. P. :

- 1° l'absence de régularité du rapport sulfamidurique ;
- 2° l'importance de ce rapport en fin d'élimination ;
- 3° son taux presque toujours supérieur à 1.

Pour le 2090 R. P. : les constatations sont différentes. Ce rapport est régulièrement décroissant, partant de chiffres élevés (8 et 10) pour aboutir aux environs de 1 le deuxième jour. Il est rarement inférieur à 1 et tombe brusquement de 1 à zéro. Dans ces trois cas il se termine pour ce produit par le chiffre zéro.

Pour le 1162 F. le rapport est de même progressivement décroissant. Il part cependant de chiffres initiaux moins élevés que ceux imputables au 2090 R. P. Il est très rapidement plus petit que 1 (dès la septième heure) et se termine également par zéro.

Il est donc possible de conclure comme suit :

Des trois corps examinés :

a) le 2254 R. P. est celui **qui se conjugue le moins**, ou plus exactement qui donne dans les urines le moins de sulfamide conjuguée ;

b) pour ce corps, la conjugaison est à son maximum de la cinquième à la septième heure de l'élimination ;

c) le 1162 F. est celui qui se conjugue le plus volontiers, cette conjugaison ne faisant que croître au fur et à mesure de l'élimination ;

d) le 2090 R. P. semble avoir un comportement intermédiaire. Sa conjugaison semble plus prononcée qu'avec le 2254 R. P., mais beaucoup moins qu'avec le 1162 F.

Ces conclusions sont en rapport avec les résultats

expérimentaux obtenus par CELICE [3 et 4], qui déclare que le 2090 R. P. ne donne naissance qu'à très peu de dérivés acétylés dans les urines.

5° *Sulfamidémie*. — Par contre, l'étude de la sulfamidémie du 2254 R. P. et du 2090 R. P. nous montre un comportement tout à fait dissemblable.

Alors qu'à la troisième heure, après une administration de 3 grammes de 2254 R. P. le taux de la sulfamidémie totale oscille aux environs de 125 milligrammes pour 1000, dont 100 pour la sulfamidémie libre, les taux de la sulfamidémie totale, à la même heure, sont de 25 à 50 milligrammes pour 1000 après une dose égale de l'autre produit. Un de nos sujets ne présentait même que des traces non dosables.

Vingt-quatre heures après, chez deux de nos sujets traités au 2090, il ne restait plus de sulfamide dans le sang. Chez le troisième, un taux de 20 milligrammes pour 1000 est encore observé.

Des comparaisons du même ordre sont faites avec le 1162 F. Au bout de trois heures, les taux de sulfamidémie observés oscillent entre 35 et 40 milligrammes pour 1000. Vingt-quatre heures après la prise, il ne persiste plus que des traces non dosables. Considérant que le taux maximum sanguin après une prise de 3 grammes est atteint vers la troisième heure, — DUREL [9], HARVIER [16] — nous pouvons déduire que :

1° le 2254 R. P. donne un taux sanguin beaucoup plus élevé que le 1162 F. ou le 2090 R. P. ;

2° le 2254 R. P. semble avoir un « transit » sanguin plus lent que celui des deux autres produits, puisque à la vingt-quatrième heure il persiste encore dans le sang de nos sujets à un taux très appréciable, tandis

que le 2090 R. P. et le 1162 F. en ont pratiquement disparu.

6° *Sulfamides et glycémie.* — Nous avons pensé qu'il serait intéressant de procéder à l'étude comparée des comportements de la *glycémie* dans les conditions où nous les avons pratiquées pour le 2254 R. P. Le protocole expérimental est resté exactement le même. Les chiffres obtenus sont consignés sur les tableaux numéros XXXVII à XLII.

Si la glycémie ne semble pas influencée par le 2090 R. P. (l'hyperglycémie observée chez notre sujet XXXVIII est très probablement indépendante de l'absorption du produit sulfamidé), il n'en est pas de même avec les trois sujets soumis à la dose unique de 1162 F. Nous relevons chez eux une légère baisse, se chiffrant de 0 gr. 10 à 0 gr. 15.

Cette légère hypoglycémie a disparu vingt-quatre heures plus tard. Le taux de cet abaissement glycémique ne ressemble en rien à celui que nous avons étudié avec le 2254 R. P. La diminution de la glycémie était alors de 0 gr. 20 à 0 gr. 50 et persistait en partie vingt-quatre heures plus tard.

Il ressort de ces faits que seul le 2254 R. P. présente une *action hypoglycémique marquée*. De la légère baisse du sucre sanguin observée avec le 1162 F., nous ne pouvons tirer aucunes conclusions précises.

III. — COMPARAISON ENTRE LE COMPORTEMENT GÉNÉRAL DU 2254 R. P. ET DES TROIS AUTRES SULFAMIDES ADMINISTRÉS A DOSES CONTINUES.

A. — TAUX D'ÉLIMINATION

Avec le 2254 R. P. administré dans ces conditions et à doses relativement fortes (6 à 8 grammes par jour), des éliminations urinaires totales sont obtenues, oscillant aux environs de 35,8 à 59,3 p. 100. Dans une série d'observations relatées dans la thèse de POIRIER-COUTANSAIS [33] par notre maître le professeur JANBON, il a été noté des éliminations de 52 à 13 p. 100 pour le 693 M. B. et de 38 à 16 p. 100 pour le 2090 R. P. Il semble donc que, dans l'ensemble et abstraction faite du facteur personnel dont le rôle reste primordial, *le 2254 R. P. ait une élimination plus forte que celle des autres sulfamides.*

B. — DURÉE DE L'ÉLIMINATION

Elle cesse très vite, pour le 2254 R. P. après la fin du traitement. Trois jours après, toute élimination urinaire paraît tarie.

Par contre, il ressort des nombreux bilans sulfamidés dressés par notre Maître, et dont une partie se retrouve dans la thèse citée plus haut, que, pour le 693 M. B. comme pour le 2090 R. P., des quantités dosa-

bles de sulfamide subsistent dans les urines après dix et quinze jours. Il nous souvient d'avoir suivi nous-même à la clinique Pasteur un jeune garçon entré dans le service pour une fièvre typhoïde. Le petit malade avait reçu trois ou quatre jours avant son entrée une dose de 4 grammes de 693 M. B. Nous voulions le soumettre à un traitement sulfamidé au 2254 R. P., dont nous étudions alors avec M. le professeur JANBON et notre ami Jacques SCHAAP l'action thérapeutique sur la fièvre typhoïde. Nous avons quotidiennement examiné les urines de cet enfant afin de surveiller l'élimination du 693 M. B., dont il ne devait subsister aucune trace lors de l'absorption du 2254 R. P. Cette précaution était nécessaire à l'exactitude de nos opérations. Or, après la dose minime de 693 M. B. qu'il avait absorbée, l'enfant a présenté des traces de sulfamide dans les urines pendant dix jours.

Nous concluons donc que le 2254 R. P. présente une vitesse d'élimination urinaire bien plus grande que celle des autres sulfamides. Toutefois, CÉLICE, étudiant l'action du 2090 R. P. dans les méningococcies, signale que ce corps s'élimine très rapidement et que trois jours après la fin du traitement, il n'en retrouve plus trace [3].

C. — SULFAMIDO-CONJUGAISON

La sulfamido-conjugaison des divers corps envisagés ne s'effectue pas de la même façon.

Les divers travaux antérieurs ont révélé qu'après administration continue de doses moyennes de sulfamide

(en particulier le 693 M. B. et le 1162 F.), la sulfamido-conjugaison, faible d'abord, ne cesse de croître, par rapport à la sulfamide libre, et qu'après cessation du traitement, on ne retrouve plus dans les urines que la seule sulfamide conjuguée, la sulfamide libre ayant totalement disparu.

Nous avons, plus haut, longuement étudié cette question avec le 2251 R. P. La sulfamido-conjugaison de ce produit s'opère très différemment, elle est forte dès les premières heures, s'abaisse et tend à disparaître en fin d'élimination (1).

D'après CÉLICE, GRENIER et FALLOT [3], le sulfamido-thiazol se comporterait d'une manière un peu analogue.

Ces auteurs déclarent qu'avec ce corps, les dérivés acétylés sont immédiatement importants, atteignant des taux égaux à la moitié de ceux de la sulfamide libre.

Lorsqu'il n'y a plus ingestion nouvelle de 2090 R. P., les dérivés acétylés décroissent très rapidement jusqu'à des chiffres négligeables.

Il ne semble pas en être toujours ainsi, suivant certaines observations relevées à la clinique Pasteur. Les différents bilans sulfamidés du 2090 R. P. relatés dans la thèse de POIRIER-COUTANSAIS [33] révèlent que l'élimination de la seule sulfamide conjuguée persiste parfois pendant dix jours après la fin du traitement.

D. — RAPPORT SULFAMIDURIQUE

L'étude du rapport $\frac{\text{sulfamide libre}}{\text{sulfamide conjugué}}$ vient confirmer ces faits.

(1) Ces conclusions ne sont valables que pour la sulfamide conjuguée, retrouvée dans les urines. Elles n'impliquent nullement qu'il en soit de même dans les tissus.

Avec le 2254, ce rapport est toujours supérieur à 1.

D'après GERNEZ et HURIEZ [14], il serait normalement compris entre 2 et 4 pour les autres produits. Il s'inverse parfois, et ce phénomène indiquerait l'imminence *d'accidents thérapeutiques*.

Or nous avons très souvent observé en fin de traitement sulfamidé par le 2090 R. P. et le 1162 F., une inversion de ce rapport sans qu'il se soit produit d'accidents. D'autre part, les accidents que nous avons vu survenir avec le 2254 R. P. ne se sont jamais accompagnés de modifications notables du rapport sulfamidurique.

E. — SULFAMIDÉMIE

L'étude que lui a consacré DUREL [9] dans son travail sur les sulfamides lui a permis de dégager la règle suivante :

« On peut conclure, écrit cet auteur, qu'au cours du traitement, le nombre de milligrammes pour 100 cm³ de sang est le matin un peu supérieur au nombre de grammes de médicament administré la veille » ; et HARVIER, de son côté, conclut en affirmant que cette règle, sans être absolue, peut servir de guide pratique pour la posologie.

Cette règle semble se vérifier avec le 2254 R. P. dans un petit nombre de cas. Par contre, le plus souvent, elle ne paraît pas s'appliquer. Il n'est pas rare, comme on peut s'en rendre compte d'après nos tableaux, qu'après une dose de 8 grammes on trouve le lendemain une sulfamidémie de 150 et même 175 milligrammes

par 1000 cm³ (tableaux XXXIII, XXX). Dans l'ensemble, on obtient avec ce produit *des taux sanguins bien plus élevés* qu'avec le 693, le 2090 ou le 1162 F.

Ici comme dans les urines, la proportion de sulfamide combinée par rapport avec la sulfamide libre n'augmente pas avec le temps.

Nous ne reviendrons plus sur ce point, nous y avons suffisamment insisté.

F. — SULFAMIDOMYÉLIE

Nous en connaissons l'importance et la valeur. Son étude, avec le 2254 R. P., nous a révélé quelques exemples de blocage léger, et qui ont le plus souvent spontanément disparu. Mais nous n'avons jamais eu à enregistrer au cours de nos expériences avec ce produit des grands phénomènes de blocage complet, tels que les ont décrits GERMAIN, GAUTRON, MORAND [12], et notre maître, le professeur JANBON [19].

Dans ces phénomènes caractérisés on rencontre simultanément une sulfamidomyélie très importante et qui continue à s'élever tandis que la sulfamidémie s'abaisse considérablement et que l'élimination urinaire se tarit. Il faut alors l'injection de Rose bengale pour faire cesser la rétention de la sulfamide par le tissu réticulo-endothélial.

Nous croyons donc que les phénomènes de cet ordre sont rares avec le 2254 R. P. Au contraire, la *fixation tissulaire* est un phénomène très fréquent. L'observation de La..., que nous avons citée plus haut, en fournit un témoignage.

G. — SULFAMIDORACHIE

Quant à la sulfamidorachie, le seul cas exposé a révélé un taux extrêmement faible (le $\frac{1}{5}$ du taux de la sulfamidémie). Nous n'avons pu cependant en tirer aucune conclusion concernant le seul 2254 R. P. Nous nous bornerons donc à rappeler les conclusions des différents auteurs à ce sujet (avec les autres produits).

1° Le passage de la sulfamide dans le L. C. R. a lieu avec un certain retard.

2° D'après HARVIER [16] et DUREL [9], avec le 1162 F., la sulfamidorachie correspond aux trois quarts de la sulfamidémie. Avec le 693 M. B., elle est égale à la moitié. Pour le 2090 R. P., si l'on se rapporte aux travaux de GOURNAY et MOLITOR [15] les taux seraient encore plus bas. Ces auteurs attirent l'attention sur la faiblesse relative des concentrations de 2090 R. P. dans le L. C. R. Il s'agirait là d'un fait constant qui ne paraîtrait pas influencé par l'état méningé.

Or, dans notre unique cas de méningite cérébro-spinale, traitée par le 2254 R. P., nous avons noté :

a) un retard dans le passage de la sulfamide dans le L. C. R. ;

b) un taux très bas, puisque nous n'avons pas obtenu de chiffres plus élevés que 22 milligrammes pour 1000 cm³, malgré les doses administrées (10 grammes par jour) et une sulfamidémie à 100 et 150 milligrammes par litre.

A ce point de vue encore le comportement du 2254 R. P. rappelle celui du 2090 R. P. Et l'on ne peut s'empêcher de remarquer que ces corps possèdent respectivement deux molécules de soufre.

H. — ÉTUDE COMPARATIVE DES ACCIDENTS DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

De tous les accidents décrits au cours de la thérapeutique sulfamidée :

généraux : céphalée, asthénie, somnolence, étourdissements, amaigrissement, fièvre, troubles neuro-végétatifs, cyanose ;

digestifs ;

sanguins : anémie, hémogénie, syndrome agranulocytaire ;

cutanés : érythème du neuvième jour ;

rénaux : hématurie, calcul par précipitation, azotémie avec acidose parfois ;

nerveux ;

nous n'en avons observé aucun avec le 2254 R. P.

Mais ce produit semble avoir une **action hypoglycémiante**. Les divers accidents qu'il nous a été donné d'observer ont tous revêtu l'aspect d'un coma hypoglycémique plus ou moins prononcé. Nous signalerons simplement ce fait, qui semble très particulier au 2254 R. P. La description détaillée des accidents sortirait du cadre de notre étude.

(Thèse de Jacques SCHAAP) [34].

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

De cette étude succincte et malheureusement incomplète, nous croyons pouvoir tirer les quelques conclusions suivantes :

I. — *Pour une dose unique.*

1^o Expérimentalement, à la dose unique de 1 ou 3 grammes, le 2254 R. P. présente un taux d'élimination d'environ 50 p. 100.

2^o La durée d'élimination est de deux à trois jours pour 1 gramme, de trois à quatre jours pour la dose de 3 grammes.

3^o La concentration sulfamidurique maxima a lieu à la sixième heure.

4^o La sulfamidémie, maxima à la deuxième ou troisième heure, **atteint un taux très élevé**, trois à quatre fois celui obtenu avec les autres composés sulfamidés administrés à la même dose (150 milligrammes pour 1000 cm³ au lieu de 40 à 45).

Elle semble influencée par l'hydratation du sujet, et elle paraît inversement proportionnelle à la quantité de boisson absorbée.

5° La courbe de la sulfamido-conjugaison revêt une forme particulière. Dans l'ensemble les taux de sulfamide conjuguée retrouvés dans les urines sont faibles. La proportion de sulfamide conjuguée par rapport à la sulfamide libre diminue nettement à la fin de l'élimination (elle s'élève au contraire avec les autres composés sulfamidés).

6° Dans 50 p. 100 des cas on constate à la deuxième ou troisième heure une *importante phosphaturie* qui disparaît rapidement.

II. — *Administré à doses continues.*

1° L'élimination varie de 30 à 50 p. 100.

2° La sulfamidémie est très supérieure à celle obtenue avec les mêmes doses de 1162 F., 693 M. B. et 2090 R. P.

3° Dans les urines, la sulfamide conjuguée ne se retrouve pas à un taux très important, et le rapport $\frac{\text{sulfamide libre}}{\text{sulfamide conjuguée}}$ est toujours élevé. Il reste plus grand que 1 jusqu'à la fin de l'élimination. Autrement dit, on ne retrouve pas sur un graphique comme avec les autres composés sulfamidés une courbe de sulfamide conjuguée encore élevée et seule persistante, alors que celle de la sulfamide libre a déjà rejoint la ligne des abscisses.

4° Les phénomènes de blocage sont peu marqués ; par contre il existe une certaine fixation tissulaire, comme le prouve une observation exposée chapitre IV (§ 3, alinéa 5).

5° Le 2254 R. P. ne provoque aucun des accidents décrits jusqu'à présent comme spécifiques de la sulfamidothérapie, mais par son action particulière sur le taux du sucre sanguin, qui paraît indéniable, il peut déclencher des *accidents d'hypoglycémie*.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOLZINGER (R.) et DECOURT (Ph.). — Recherches sur la diffusion et la fixation des sulfamides par les tissus. *Marseille méd.*, 1^{er} oct. 1941.
2. CÉLICE (J.). — Traitement de la méningite cérébro-spinale par le 693. *Bull. de Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 5 avril 1940.
3. CÉLICE (J.), GRENIER et FALLOT. — Sulfamidothiazol, méningococcies et autres infections. *Ibid.*, séance du 26 juillet 1940.
4. CÉLICE (J.), WEILL-SPIRE et FALLOT. — Emploi du 2090 dans les urétrites à gonocoques. *Ibid.*, Paris 17 mai 1940.
5. CÉLICE (J.), GOUGEROT et CHASTAND (P.). — Amino-benzène-sulfamidothiazol et infections à colibacilles. *Ibid.*, 29 nov. 1940.
6. CRISTOL (P.), MONNIER (P.), MAROT (R.) et LAZERGES (P.). — De l'élimination urinaire de quelques sulfamides chez des sujets normaux. *Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier et Languedoc méditerr.*, séance du 27 juin 1941.
7. CRISTOL (P.) et LAZERGES (P.). — Sur les méthodes de dosage des sulfamides dans les tissus. *Ibid.*, séance du 5 juin 1942.
8. — Précision sur le dosage des sulfamides dans les tissus. *Ibid.*, séance du 5 juin 1942.
9. DUREL (P.), HALPERN (B.-N.), DUBOST (P.) et ALLINNE (M^{lle}). — Passage dans le sang, dans le liquide céphalo-rachidien et dans les urines du para-amino-phényl-sulfamido-pyridine (693). *Presse méd.*, n° 46, 10 juin 1939.
10. DUREL (P.) et ALLINNE (M^{lle}). — Sur la précipitation des produits sulfamidés dans l'urine. *Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 7 mars 1941.
11. GORDONSKI (A.-S.). — Etude comparative de la résorption du para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 F et de son élimination après administration par voie buccale et par voie rectale. *Thèse de Paris*, 1938.

12. GERMAIN (A.), MORAND (P.) et GAUTRON. — Phénomène de blocage de la sulfamide au cours du traitement d'une méningite à pneumocoque. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 5 avril 1940.
13. — Etude du blocage de la sulfamide au cours de la sulfamidothérapie. Possibilité de déblocage par le rose Bengale. *Ibid.*, séance du 10 mai 1940.
14. GERNEZ (Charles) et URIZ (Cl.). — Considérations sur la sulfamidothérapie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques. *Presse méd.*, 8/11 janv. 1941.
15. GOURNAY et MOLITOR. — Traitement de la méningite cérébro-spinale par le 2090 R. P. *Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 17 mai 1940.
16. HARVIER (P.) et PERRAULT. — Sulfamidothérapie. Doin 1942.
17. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.), BOSC (R.) — Le dosage des sulfamides dans la moelle sternale. Intérêt de la sulfamidomyélie comme test de la rétention tissulaire des sulfamides. *Soc. sc. méd. et biol. de Montpellier*, 27 juin 1941.
18. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAN. — Dosage systématique de la sulfamidopyridine et du sulfamidothiazol dans la moelle sternale, le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines ; constance de la rétention tissulaire, intérêt du déblocage. *Ibid.*, 27 juin 1941.
19. JANBON (M.), CHAPTAL (J.). — Le rôle des tissus dans le métabolisme des sulfamides. *Echo médical des Cévennes*, nov. 1941.
20. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC. — Notions de fixation tissulaire des sulfamides. Commentaires de quelques résultats de dosages systématiques de 693, dans les humeurs et les urines. *Rev. méd. de France*, n° 1, 1942.
21. JANBON (M.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — Mort inopinée au décours d'une méningite cérébro-spinale traitée par la sulfamidopyridine à hautes doses. Blocage tissulaire de la sulfamidopyridine. *Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 2 mai 1941.
22. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — Brucellose traitée par le sulfamidothiazol ; purpura, ictère et évolution mortelle. Rétention hépatique du sulfamidothiazol. *Ibid.*, 9 janv. 1942.
23. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et VEDEL (A.). — Méningite pneumococcique suraiguë traitée sans succès par la

- sulfamidopyridine. Etude du bilan sulfamidé et de la répartition de la sulfamidopyridine fixée par les tissus. *Ibid.*, 16 janvier 1942.
24. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et VEDEL (A.). — Fixation tissulaire de la para-amino-benzène-sulfamide (1162 F.). *Ibid.*, 8 mai 1942.
25. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.), SARRAN (R.). — Fixation et rétention tissulaires d'un sulfamidothiodiazol (le sulfa-isopropyl-thiodiazol ou 2254 R. P.). *Ibid.*, 5 juin 1942.
26. JANBON (M.), CHAPTAL (J.) et LAZERGES (P.). — La fixation tissulaire des sulfamides. *Presse méd.* (sous presse).
27. LACHAUX. — De la chimie des sulfamides. *Gaz. méd. de France*, 15 nov. 1940.
28. LIGNON (J.). — Contribution à l'étude de l'élimination des sulfamides chez le sujet normal. *Thèse de Montpellier*, 1942.
29. MARSHALL (E.-K.), EMERSON (K.) et CUTTING (W.-C.). — Para-amino-benzène-sulfamide : absorption et élimination, méthode de détermination dans le sang et dans l'urine. *J. of the Ann. Med. Ass.*, 20 mars 37, p. 953.
30. — Distribution of sulfamilamide in organism. *J. Pharmacol. and experim. ther.*, oct. 1937, pp. 196-204.
31. MAYER (R.-L.). — Sulfamidothiodiazols : un nouveau groupe d'antibactériens sulfamidés. *Jour. de méd. de Lyon*, 5 fév. 1941.
32. PAGET (M.). — Le dosage des corps du type sulfamilamide libres ou conjugués dans les liquides biologiques. *Bull. de Pharmacie du Sud-Est*, 3^{me} et 4^{me} trimestre 1940.
33. POIRIER-COUTANSAIS (A.). — Contribution à l'étude des phénomènes deblocage au cours des traitements sulfamidés (693 et 2090). *Th. de Montpellier*, 1941.
34. SCHAAP (J.). — Essais thérapeutiques avec un sulfamidothiodiazol (2254 R. P.) *Th. de Montpellier*, 1942.
35. VON KENNEL et KIMMIG. — Expériences et recherches sur les nouveaux sulfamides. *Klinische Wochenschrift*, n° 1, 4 janv. 1941.
36. VON KENNEL — A propos des sulfamides. *Arztl. Verein, Munch.*, 16 juillet 1941. — *Med. Kl.*, 43. 1941, 1905.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	11
INTRODUCTION.	13
CHAPITRE PREMIER. — Généralités.	15
A. — Plan du travail et son but.	15
B. — Classification des sulfamides.	17
C. — Caractéristiques des sulfamidothiodiazols et notamment du 2254 R. P.	18
D. — Protocole d'expérience.	21
E. — Technique du dosage des sulfamides.	22
CHAPITRE II. — Comportement du 2254 R. P. administré à dose unique chez l'homme sain.	27
I. — Dose de 1 gramme.	27
A. — Protocole expérimental.	27
B. — Tableaux synoptiques de I à V.	30
C. — Constatations générales.	35
I. — Du point de vue de l'élimination sulfamidurique.	35
II. — Du point de vue sanguin.	41
II. — Expériences réalisées après administration de 3 grammes.	43
A. — Protocole expérimental.	43
B. — Tableaux synoptiques de VI à XV.	45

C. — Constatations générales.	55
I. — Du point de vue de l'élimination sulfamidurique.	55
II. — Du point de vue sanguin.	61
III. — Tolérance des sujets envers le 2254 R. P.	62
IV. — Comportement propre au sujet XV.	63
 CHAPITRE III. — Etude de l'élimination et de la diffusion d'une dose unique de 2254 R. P. en fonction de l'hydratation.	64
A. — Expériences sur les sujets soumis à une restriction hydrique.	65
I. — Protocole expérimental.	65
II. — Tableaux synoptiques XVI à XXV.	66
III. — Constatations générales.	72
B. — Expériences sur les sujets soumis à un régime très hydraté.	73
I. — Protocole expérimental.	73
II. — Tableaux synoptiques.	74
III. — Constatations générales.	74
C. — Comparaison de ces deux séries d'expériences.	75
 CHAPITRE IV. — Etude du comportement général du 2254 R. P. administré à doses continues.	82
I. — Bilan sulfamidé. Rappel Général.	82
II. — Protocole expérimental.	85
III. — Résultats expérimentaux tableaux XXVI à XXXV.	86
IV. — Constatations générales.	97
V. — Conclusions.	108
 CHAPITRE V. — Influence du 2254 R. P. sur la glycémie.	110
I. — Variations de la glycémie en fonction d'une dose unique de 2254 R. P.	111

A. — Protocole expérimental.	111
B. — Constatations générales.	112
II. — Variations de la glycémie en fonction d'une administration de 2254 R. P. à doses continues. . . .	113
CHAPITRE VI. — Influence du 2254 R. P. sur le chimisme des urines.	117
A. — Phosphaturie consécutive à l'administration du 2254 R. P.	117
B. — Acidité des urines.	118
CHAPITRE VII. — Comparaisons entre le comportement général du 2254 R. P. et des autres composés sulfamidés couramment utilisés en thérapeutique (1162 F., 693 M. B., 2090 R. P.).	119
I. — Comparaison entre l'élimination du 2254 R. P. et des autres composés sulfamidés (1162 F., 693 M. B., 2090 R. P.) à la suite d'une administration d'une dose unique de 1 gramme.	120
II. — Mêmes expériences avec une dose unique de 3 grammes.	122
A. — Protocole expérimental.	123
B. — Tableaux synoptiques de XXXVI à XLI.	123
C. — Constatations générales.	130
III. — Comparaisons entre le comportement général du 2254 R. P. et des trois autres sulfamides administrés à doses continues.	135
Conclusions générales.	142
Bibliographie.	145

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Comportement in vivo d'un dérivé
sulfamidothiodiazolé (2254 R. P.),
par Jacques-Henri Métropolitanski.*

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression

Montpellier, le 13 juin 1942.

Le Professeur,
M. JANBON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 13 juin 1942.

Le Recteur,
J. SARRAILH.

VU :

Montpellier, le 12 juin 1942.

Le Doyen,
G. GIRAUD.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



